

**BEHANDLUNGSERGEBNISSE DES SEKUNDÄRVERSAGENS
EINER SULFONYLHARNSTOFFTHERAPIE MIT INSULIN**

ANNA LUISE HABERGER

1986

*Luisi
München*

Aus der III. Medizinischen Abteilung des
Krankenhauses München - Schwabing
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert)
und der Forschergruppe Diabetes München
(Gemeinsame Leitung: Prof. Dr. H. Mehnert
und Prof. Dr. O. Wieland)

Behandlungsergebnisse des Sekundärversagens
einer Sulfonylharnstofftherapie mit Insulin

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München

vorgelegt von
Anna L. Habegger
aus Asbach

München 1986

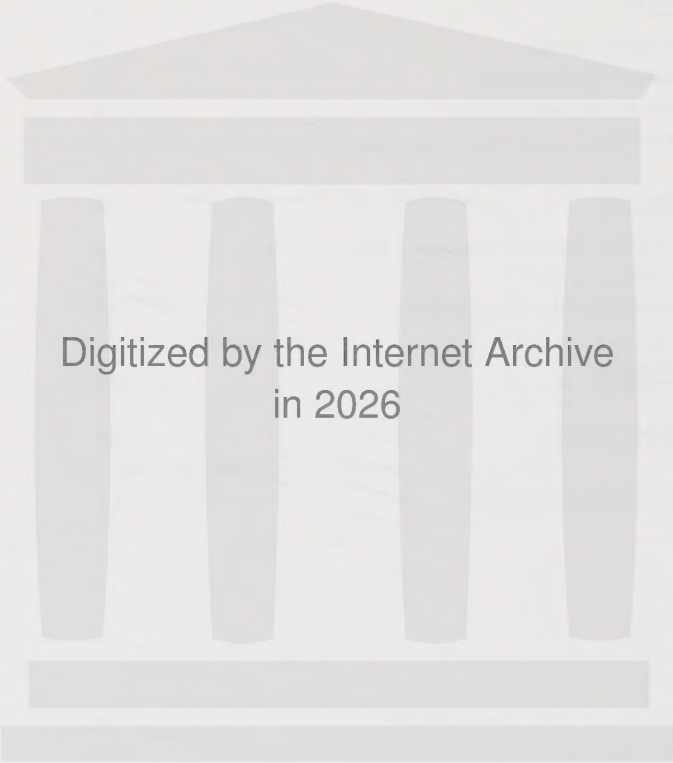
Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. M. Haslbeck
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. Mehnert
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 25.2.1986

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. <u>EINLEITUNG</u>	1
2. <u>METHODIK</u>	3
2.1 Untersuchungsgut	3
2.2 Chemische Nachweise	6
2.3 Andere Untersuchungen	7
2.4 Auswertung	7
3. <u>ERGEBNISSE</u>	8
3.1 Graphische Darstellungen (Abb. 1 - 6)	8
3.2 Tabellen 1 - 40	14
3.3 Besprechung der Ergebnisse	54
4. <u>DISKUSSION</u>	64
5. <u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	74
6. <u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	77



Digitized by the Internet Archive
in 2026

1. EINLEITUNG

Der Diabetes mellitus zählt zu den wichtigsten Stoffwechselerkrankungen einer Wohlstandsgesellschaft; etwa zwei bis drei Prozent der Bevölkerung sind davon betroffen (29,30). Es ist aus verschiedenen Gründen wichtig, den Diabetes mellitus in mehrere Formen einzuteilen, denn Behandlung und Prognose der Erkrankung sind unterschiedlich.

Nach neueren Empfehlungen der WHO (51,52) wird dem Insulin-bedürftigen oder Typ-I-Diabetes der nicht-Insulin-bedürftige Typ-II-Diabetes gegenübergestellt. Beim Typ-I-Diabetes ist ein absoluter Insulinmangel die Ursache der Erkrankung; die einzige Therapiemöglichkeit besteht in der Zufuhr des Pankreas-hormons zusammen mit einer ausgewogenen Diabetesdiät.

Dem Typ-II-Diabetes liegt dagegen eine periphere Insulin-resistenz mit einem relativen Insulinmangel zugrunde. Diese im Vergleich zum Typ-I-Diabetes nahezu zehnmals häufigere Diabetesform tritt im allgemeinen nach den 40. Lebensjahr auf. Sehr oft sind die Patienten übergewichtig; offenbar kommt es dadurch zu einer allmählichen Überforderung der körpereigenen Insulinsekretion. Als wichtigste Ursache des Typ-II-Diabetes ist eine Störung der Insulinrezeptoren und intrazellulärer Mechanismen (Post-Rezeptor-Effekte) an insulinabhängigen Geweben wie Fett- und Muskelzellen anzusehen. Im Blut sind nüchtern und postprandial erhöhte Blutzuckerkonzentrationen anzutreffen. Therapeutisch wird zunächst versucht, die Patienten mit Diät allein zu behandeln. Häufig ist diese Behandlung jedoch nicht ausreichend, so daß die zusätzliche Einnahme von oralen Antidiabetika erforderlich wird. Der weitere Verlauf zeigt nun, daß sich nach einiger Zeit der Behandlung mit oralen Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe die Stoffwechsellage zunehmend verschlechtert und diese Therapie nicht mehr ausreicht, um den Typ-II-Diabetes gut zu kompensieren. Bei trotz maximaler Tablettendosis unbefriedigender Einstellung ist dann eine Umstellung auf eine andere

Therapieform erforderlich. Dieses Phänomen, nämlich das Unwirksamwerden einer Therapie mit oralen Antidiabetika nach einem zunächst erfolgreichen Zeitraum, nennt man Sekundär- oder Spätversagen.

Ziel dieser Studie war es, Patienten mit Sekundärversagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika und Diät an einem großen Krankengut im Hinblick auf bestimmte persönliche Merkmale sowie auf den Erfolg einer Behandlung mit Insulin zu untersuchen. Dies war vor allem deshalb wichtig, da bisher in der Literatur nur wenige Daten darüber vorliegen (2,9,21,39,46) und in neuerer Zeit nach dem Teilverbot der Biguanide bei diesen Patienten neben einer alleinigen Insulin- und Diätbehandlung eine Kombinationstherapie mit Insulin, einem Sulfonylharnstoffpräparat und einer entsprechenden Diabetesdiät diskutiert wird (3,4,15,48).

2. METHODIK

2.1 Untersuchungsgut

Es wurden die Daten von 544 Patienten erfaßt, die von September 1978 bis einschließlich Dezember 1981 in der III. Med. Abteilung des Lehrkrankenhauses München-Schwabing (Schwerpunkt: Stoffwechsel, Endokrinologie, Angiologie und Gastroenterologie) stationär von einer Therapie mit oralen Antidiabetika und Diät auf Insulin und Diät umgestellt worden waren. Der Grund für die Umstellung auf Insulin lag in einer mit oralen Antidiabetika und Diät nicht mehr befriedigenden Stoffwechseleinstellung.

Bei allen Patienten wurden folgende Grunddaten erfaßt und ausgewertet: Alter, Geschlecht, Prozent des Idealgewichtes, Gewichtsänderung während des stationären Aufenthalts, Diabetesdauer, Retinopathie, stationäre Behandlungsdauer mit Insulin, stationäre Behandlungsdauer, Diabetesdiät sowie im Serum die Triglyzeride, Cholesterin, Harnsäure und die Leberenzyme SGPT und γ -GT.

Die Gesamtgruppe von 544 Patienten läßt sich je nach den unterschiedlichen Vorbehandlungen folgendermaßen aufspalten: Die größte Gruppe, nämlich 353 Patienten, wurden nach stationärer Aufnahme mehr oder weniger lang mit Glibenclamid vorbehandelt. Bei diesen Patienten war also eine Aussage über die Stoffwechselsituation vor der Umstellung auf Insulin möglich. Bei 144 Patienten, die entweder auch mit Glibenclamid oder einem anderen Sulfonylharnstoffpräparat vortheraPIert worden waren, erfolgte bei bereits ambulant eindeutiger Indikation schon am Aufnahmetag eine Umstellung auf Insulin. Diesen Patienten wurden am Aufnahmetag keine oralen Antidiabetika mehr gegeben. Weitere 26 Patienten bekamen am Aufnahmetag morgens noch Glibenclamidtabletten und auch schon Insulin gespritzt.

Nur 21 Patienten waren mit anderen oralen Antidiabetika, also nicht mit Glibenclamid vortherapiert worden; es waren dies Sulfonylharnstoffe wie Tolbutamid, Glykodiazin, Glibonurid, Glisoxepid, Gliquidon, Glipizid oder eine Kombination von Glibenclamid mit Metformin, dem einzigen noch verfügbaren Biguanidpräparat.

Bei der Gruppe von 191 Patienten, die sich aus den letztangeführten drei Patientengruppen zusammensetzt, wurde also ein verschiedenes therapeutisches Vorgehen durchgeführt, wodurch die Behandlung während der letzten Tage vor Beginn der Insulintherapie nicht so gut beurteilt werden kann wie bei der Patientengruppe 2 mit einer alleinigen Vorbehandlung mit Glibenclamid. Ein Vergleich der Grunddaten und der Therapieergebnisse zwischen den beiden Patientengruppen - der Gruppe mit homogener (Tab. 1, Gruppe 2) und der mit heterogener (Tab. 1, Gruppe 3) Vortherapie - wird deshalb nur in Tabelle 1, 3 und 4 vorgenommen. In den folgenden Auswertungen, die sich im wesentlichen auf Grunddaten und Therapieverlauf unter Insulin beziehen, wird dann das Gesamtkollektiv der Patientengruppe mit gleicher Vortherapie - nämlich mit Glibenclamid - gegenübergestellt.

Um nun Therapieverläufe und metabolische Veränderungen vergleichen zu können, schien es am zweckmäßigsten, eine gewisse Normierung zu treffen, da zum einen unterschiedlich lange Vortherapien vor Umstellung auf Insulin erfolgt waren und zum anderen verschieden lange stationäre Behandlungsdauern mit Insulin vorlagen. Wie aus den entsprechenden Tabellen ersichtlich ist, versteht man unter dem Tag 1 den letzten Tag vor Umstellung auf Insulin. Tag 2 mit einschließlich Tag 6 geben die Stoffwechselsituation während der ersten fünf Tage der alleinigen Insulintherapie wieder. Die Tage 7 mit 9 bezeichnen die letzten drei Tage vor dem Entlassungstag und geben ein Bild über den Erfolg der stationären Insulintherapie (Tab. 2-4, 6-9, 11-21, 23-31, 33-36). Der Therapieverlauf wird anhand von drei täglichen Blutglucosewerten (9-, 13- und 16-Uhr-Wert) und außerdem durch jeweils einen Blutzucker-mittelwert aus 9- und 13-Uhr-Kontrollen aufgezeigt. Die 16-Uhr-Werte wurden bei der Ermittlung dieses Mittelwertes jedoch

nicht berücksichtigt, da sie nur bei gut einem Drittel der Patienten bestimmt wurden. Der Blutglucosemittelwert gibt eine Auskunft über die aktuelle Stoffwechsellage, da diese beiden Kontrollwerte nahezu lückenlos vorhanden waren. Die Blutglucosebestimmungen wurden immer jeweils eine Stunde postprandial (morgens und mittags) durchgeführt. Parallel dazu kann durch die Glucosemenge im 24-Stunden-Sammelharn eine Aussage über die Stoffwechselsituation während des ganzen Tages gemacht werden. Außerdem wurden der durchschnitts-Gesamtinsulinbedarf innerhalb von 24 Stunden sowie jeweils die Morgen- und Abenddosis ausgewertet.

Die statistische Auswertung der Patienten erfolgte nach folgenden vier Fragestellungen:

1. Besteht eine Abhängigkeit der Grunddaten und des Therapieverlaufs von der Anzahl der täglichen Insulininjektionen (Tab. 5 - 9)?
2. Wie unterscheiden sich Grunddaten und Therapieverlauf bei verschiedenen Gewichtsklassen der Patienten (Tab. 10 - 21)? Das Idealgewicht wurde nach der Broca-Formel wie folgt bestimmt: Körpergröße in Zentimetern minus 100, hiervon sind bei Männern 10%, bei Frauen 15% abzuziehen (15). Es wurden entsprechend dem Körpergewicht folgende Einteilung vorgenommen: a. Körpergewicht weniger als 109% des Idealgewichtes; b. Körpergewicht zwischen 110 - 120% des Idealgewichtes; c. Körpergewicht zwischen 121 - 130% des Idealgewichtes; d. Körpergewicht zwischen 131 - 140% des Idealgewichtes; e. Körpergewicht mehr als 141% des Idealgewichtes.
3. Welcher Zusammenhang besteht zwischen Erkrankungsdauer, den Grunddaten und dem Therapieverlauf (Tab. 22 - 31)? Die Patienten wurden je nach Diabetesdauer in vier Gruppen unterteilt: a. Dauer von 0 - 5 Jahren; b. Dauer von 6 - 10 Jahren; c. Dauer von 11 - 15 Jahren; d. Dauer über 16 Jahre.
4. Wie unterscheiden sich Grunddaten und Therapieverlauf der Patienten mit Retinopathia diabetica von denen der Patienten ohne Retinopathie (Tab. 32 - 36)?

2.2. Chemische Nachweise

Glutglucose: Bei allen Untersuchungen wurde die Blutglucose enzymatisch mit Glucose-Dehydrogenase und Mutarotase bestimmt. Die Menge des bei der chemischen Reaktion gebildeten NADH ist der Glucosekonzentration proportional. NADH dient als Meßgröße und seine Konzentration ist über seine Absorption im langwelligen UV-Licht (340 nm) leicht zu bestimmen (6, 36).

Harnglucose: Die Harnproben wurden nach Vortestung mit glucose-spezifischen Teststreifen auf enzymatischer Basis quantitativ mit einem automatischen Digitalpolarimeter (Zeiss OLD 3) untersucht.

Cholesterin: Cholesterin wurde mittels eines enzymatischen Farbttests unter Verwendung von Cholesterin-Esterase, Cholesterin-Oxidase und Peroxidase bestimmt. Gemessen wurde die Extinktion der Probe gegen eine Reagenzlösung (bestehend aus 4-Aminophenazon und Phenol) bei 500 nm, die der Konzentration des Cholesterins in der Probe proportional war (40, 41).

Triglyzeride: Die Triglyzeride im Serum wurden enzymatisch nach Eggstein und Kreutz bestimmt (11).

Die übrigen Laborparameter (Serum-Harnsäure, γ -GT und SGPT) wurden mit klinischen Routinemethoden untersucht.

2.3. Andere Untersuchungen

Bei nahezu allen Patienten (Gesamtgruppe: 518 von 544, Glibenclamidgruppe: 338 von 353) wurde eine Untersuchung des Augenhintergrundes im Rahmen von routinemäßigen augenärztlichen Untersuchungen mit dem Ophthalmoskop erhoben.

2.4. Auswertung

Bei der statistischen Auswertung der Daten, die im Leibniz-Rechenzentrum der Bayerischen Akademie der Wissenschaften an einem Großrechner (Telefunken TR 440) erfolgte, wurden in üblicher Weise aus den Einzelwerten das arithmetische Mittel ($\bar{x}$), die Standardabweichung der Einzelwerte (s) und die Standardabweichung des Mittelwertes (SEM) sowie die entsprechenden Signifikanzschranken mit einem statistischen Standardprogramm (SPSS) errechnet (31). Mit einem Spezialprogramm wurden weiterhin die Normalverteilungen aller Grunddaten und der Insulinmengen getestet. Zur Unterscheidung von Personengruppen mit niedrigem bzw. hohem Insulinbedarf bezüglich Grunddaten und Therapieerfolg wurden Varianz- bzw. Multivarianzanalysen vorgenommen (27).

3. ERGEBNISSE

- 8 -

3.1 Graphische Darstellungen

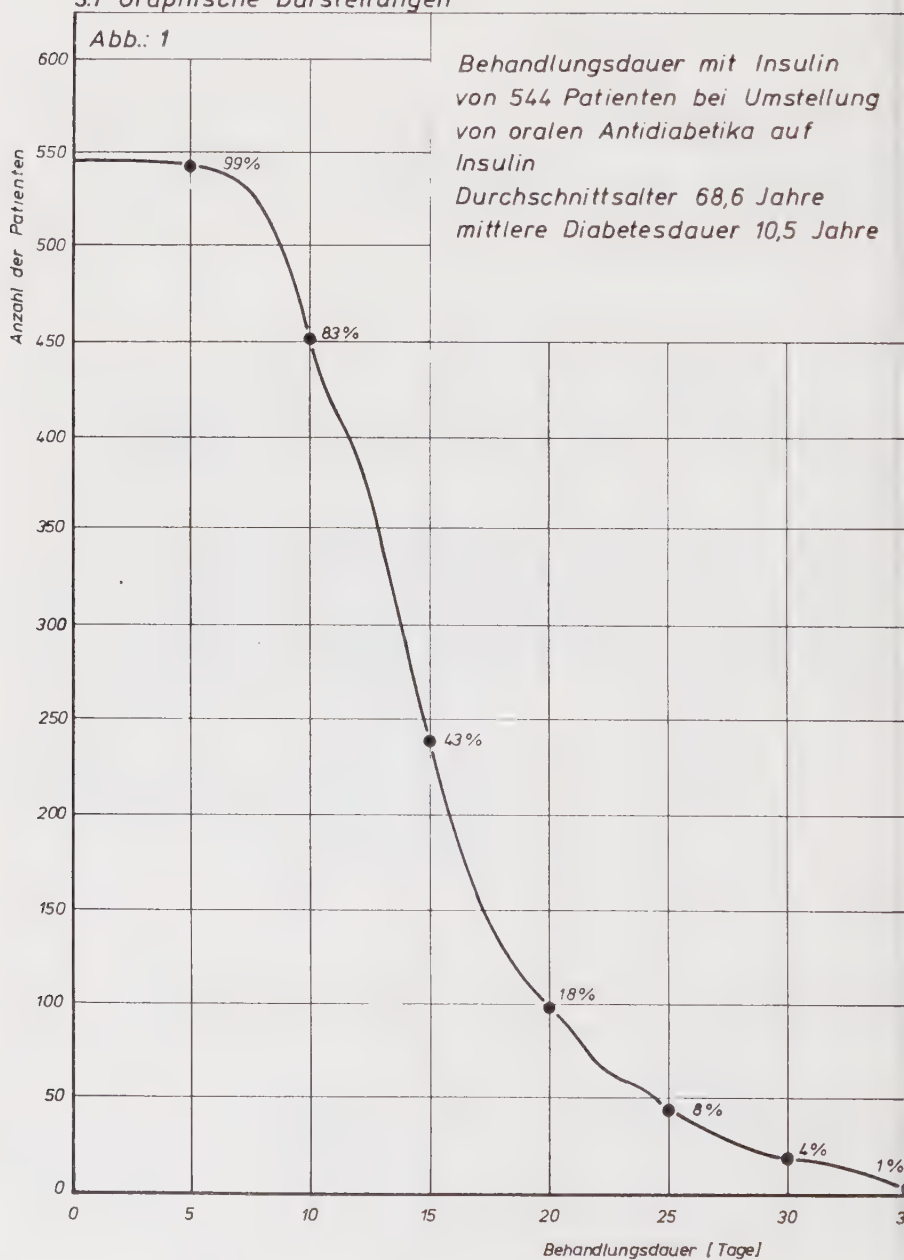


Abb. 2

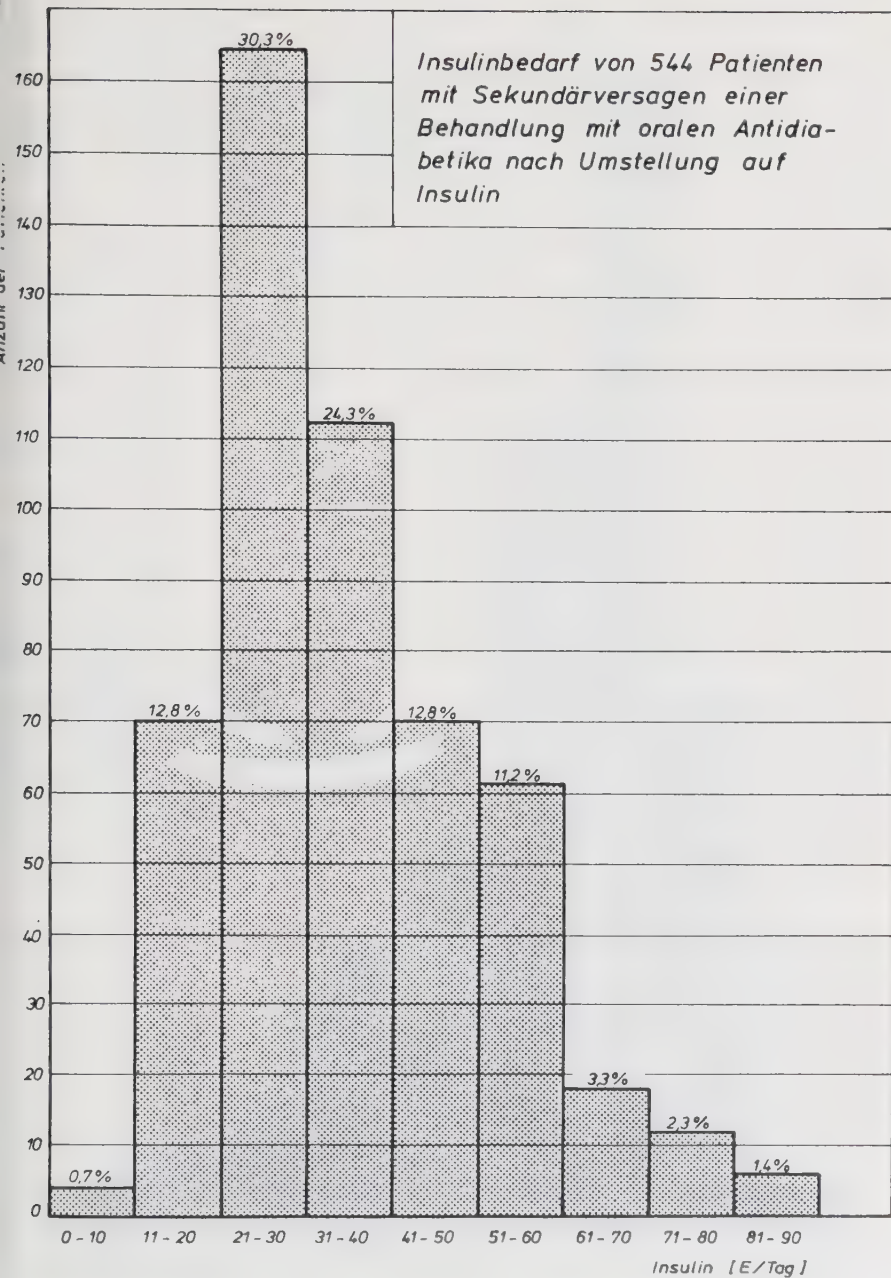


Abb. 3

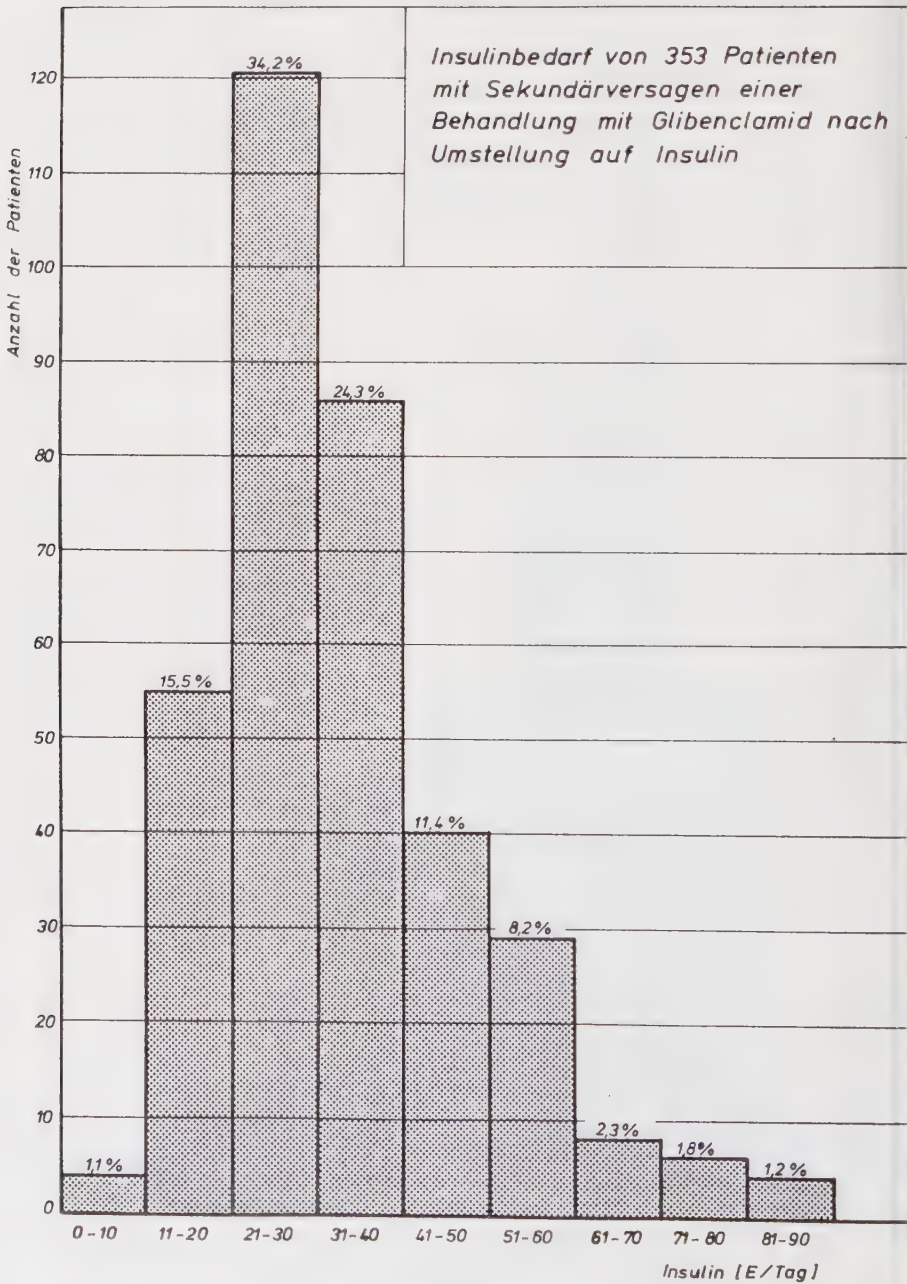


Abb. 4

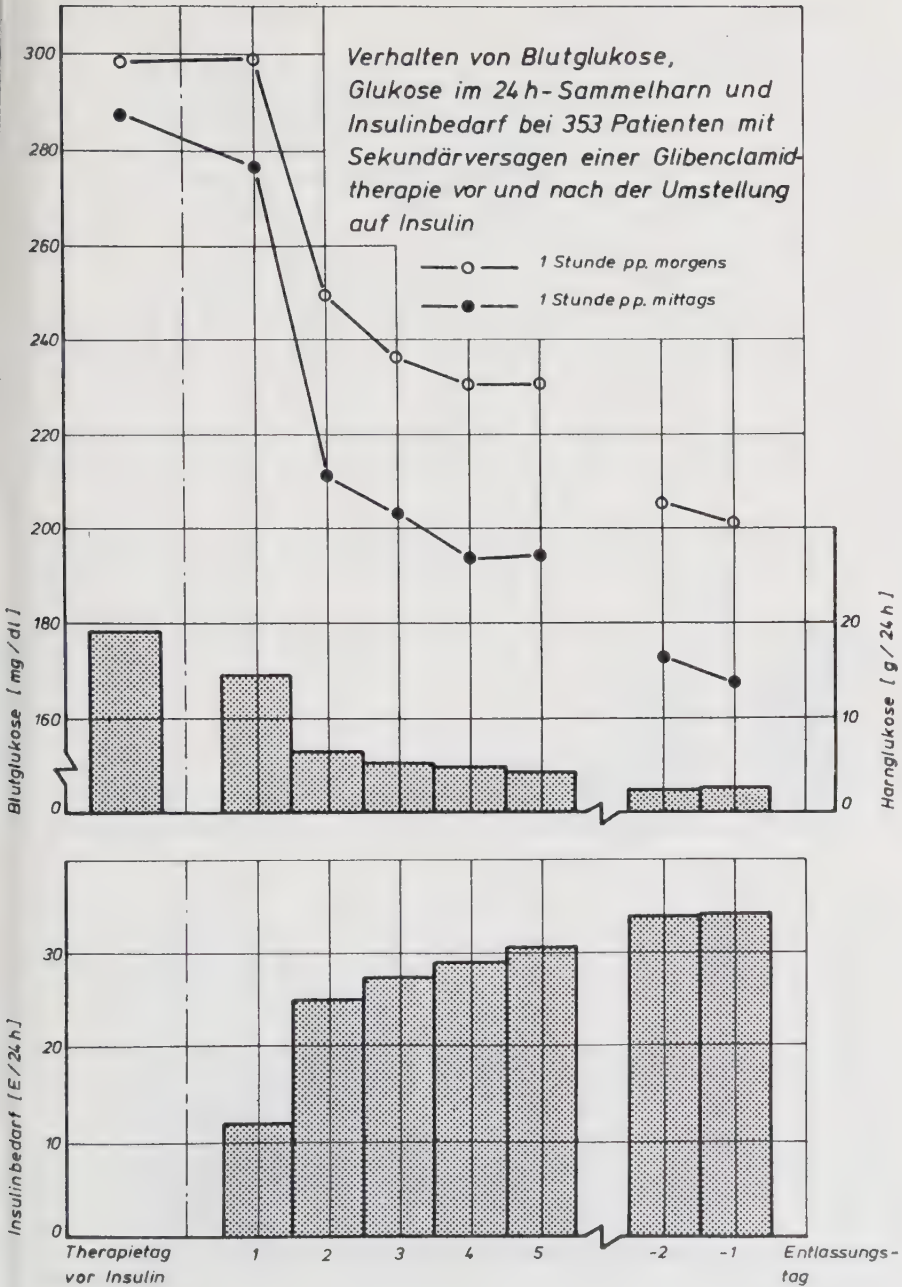


Abb.: 5

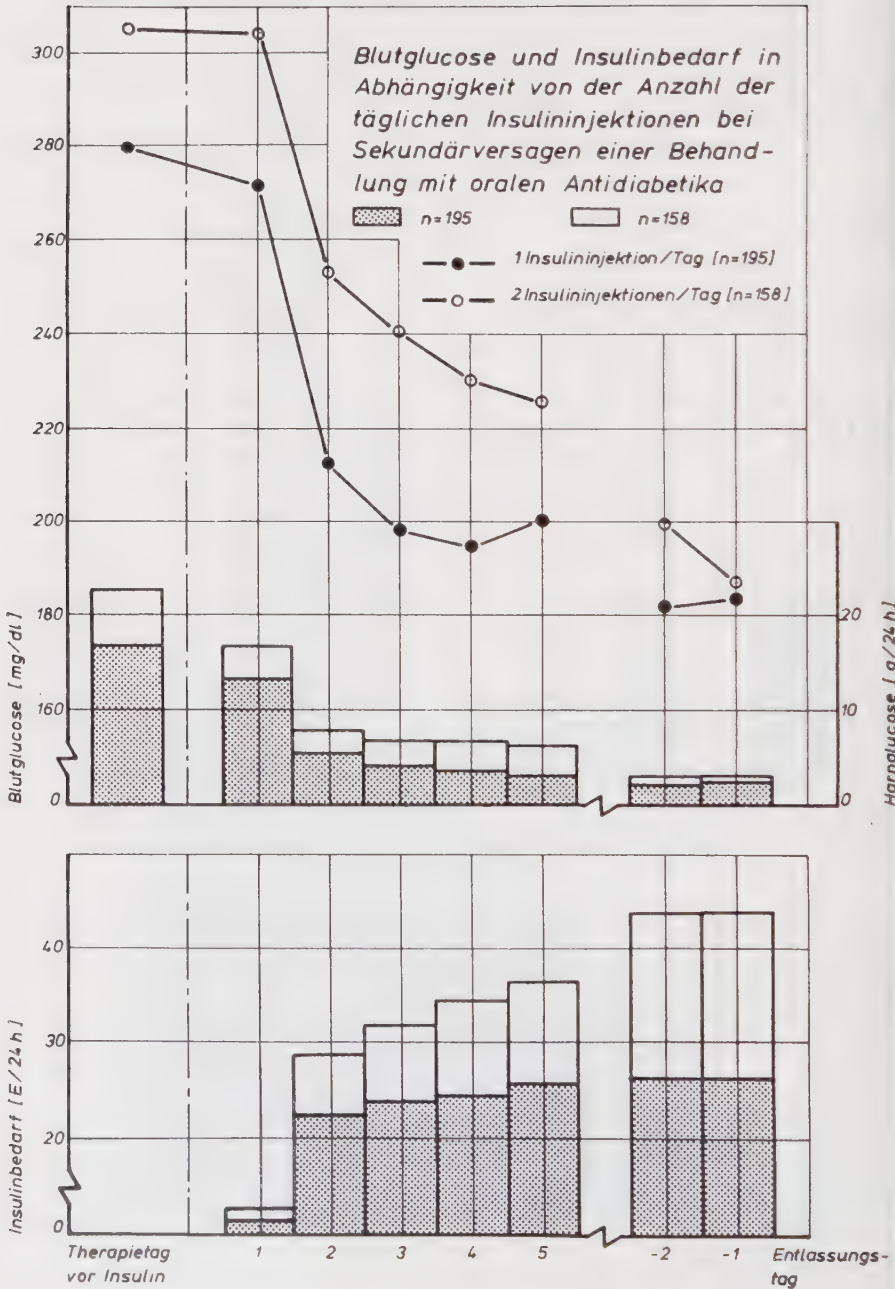


Abb. 6

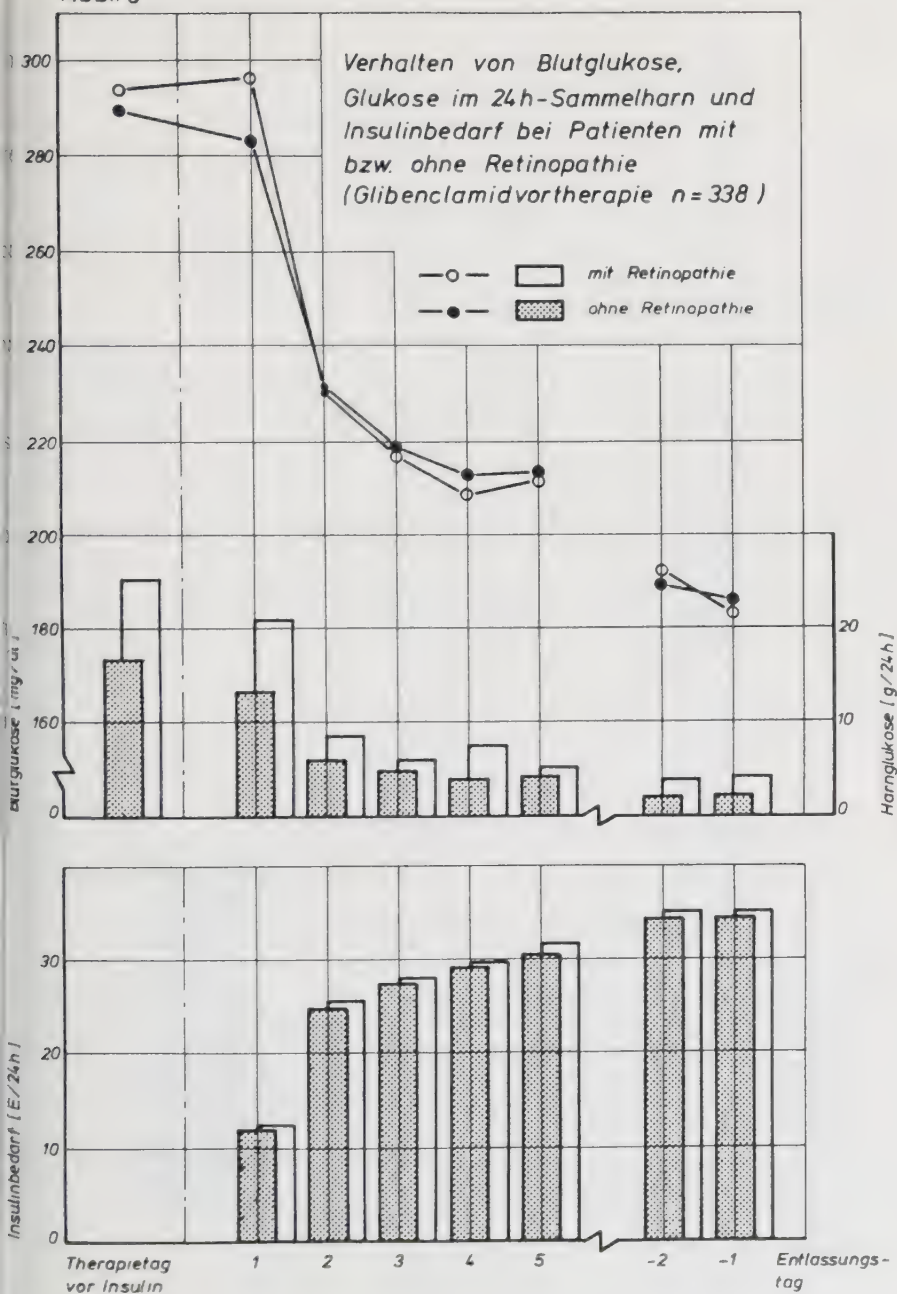


Tabelle 1:

Grunddaten von Patienten mit Sekundärversagen einer Behandlung
mit oralen Antidiabetika (I + EDN)

Grund- daten Patienten- gruppen	Alter (Jahre)	♀ (‰)	♂ des Ideal- gewichtes	Gewichts- änderung während der Behand- lung (g)	Diabetes- dauer (Jahre)	Retino- pathia diabetica (%)	Stat. Be- handlungs- dauer mit Insulin (Tage)	Stat. Be- handlungs- dauer (Tage)	Stat. Be- handlungs- dauer mit Insulin (Tage)	Kohlenhy- drate pro Tag	Triglyzeri- de (mg/100 ml)	Cholesterin (mg/100 ml)	Harnsäure (mg/100 ml)	SGPT (AU/ml)	γ-GT (AU/ml)
Gruppe 1	68.59 ± 0.33	67 ± 0.02	118.78 ± 0.88	- 0.86 ± 0.13	10.48 ± 0.24	29 ± 0.02	13.55 ± 0.27	15.93 ± 0.26	12.54 ± 0.15	301.37 ± 17.01	233.22 ± 3.02	5.39 ± 0.13	16.97 ± 0.69	37.68 ± 2.94	
Gruppe 2	68.71 ± 0.40	69 ± 0.02	121.21 ± 1.02	- 1.32 ± 0.164	10.24 ± 0.27	25 ± 0.02	12.76 ± 0.32	16.31 ± 0.32	11.89 ± 0.17	316.55 ± 23.72	235.52 ± 3.87	5.44 ± 0.18	16.78 ± 0.92	34.97 ± 3.20	
Gruppe 3	68.37 ± 0.56	61 ± 0.04	114.20 ± 1.60	+ 0.02 ± 0.20	10.93 ± 0.46	35 ± 0.04	15.02 ± 0.46	15.23 ± 0.46	13.74 ± 0.28	272.18 ± 19.67	228.76 ± 4.75	5.28 ± 0.14	17.33 ± 0.99	42.95 ± 5.99	

Gruppe 1: Gesamtgruppe, n = 504

Gruppe 2: Stationäre Vorbehandlung mit Glibenclamid, n = 353

Gruppe 3: Aus drei Patientengruppen zusammengesetzte Kollektiv:
a) Patienten mit sofortiger (am Aufnahmetag) Umstellung
auf Insulin, n = 104b) Patienten, die erst nach 1 bis 3 Tagen auf Insulin
umgestellt wurden, n = 21c) Patienten, die am Aufnahmetag sowohl Glibenclamid
als auch Insulin erhalten und als auch schon Insulin gespritzt
bekamen, n = 26

Tabelle 2 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei der Gesamtgruppe

Gruppe 1 n = 544 $\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		291.5 ± 3.4	298.9 ± 3.7	238.6 ± 2.9	225.9 ± 3.0	216.5 ± 2.8	213.0 ± 2.9	190.4 ± 2.5	186.4 ± 2.2	181.1 ± 4.2
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	298.8 ± 3.7	307.8 ± 3.7	255.0 ± 3.1	244.0 ± 3.1	231.7 ± 3.0	228.2 ± 3.0	203.7 ± 2.6	200.4 ± 2.5	193.8 ± 3.2
	13 ^h -Wert	288.8 ± 3.8	299.4 ± 4.0	222.3 ± 3.3	210.8 ± 3.2	203.6 ± 3.0	199.5 ± 3.1	175.9 ± 2.8	171.3 ± 2.4	173.2 ± 4.8
	16 ^h -Wert	291.9 ± 6.5	307.9 ± 7.0	234.9 ± 9.0	234.1 ± 10.3	214.0 ± 9.0	217.3 ± 9.5	189.0 ± 6.8	178.0 ± 6.7	179.2 ± 33.1
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		19.8 ± 1.2	20.3 ± 1.1	11.7 ± 1.0	8.5 ± 0.7	6.8 ± 0.6	5.8 ± 0.6	3.2 ± 0.4	3.0 ± 0.3	3.0 ± 0.9
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	13.2 ± 0.4	27.0 ± 0.5	29.8 ± 0.5	31.6 ± 0.5	33.4 ± 0.6	37.0 ± 0.7	37.1 ± 0.7	37.2 ± 0.7
	morgens	-	13.5 ± 0.6	18.9 ± 0.3	21.4 ± 0.3	23.2 ± 0.3	25.0 ± 0.4	29.7 ± 0.4	30.1 ± 0.4	30.2 ± 0.4
	abends	-	9.4 ± 0.2	9.6 ± 0.2	10.3 ± 0.2	11.0 ± 0.3	11.7 ± 0.3	13.7 ± 0.4	13.7 ± 0.4	13.9 ± 0.4

Tabelle 3 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Sekundärversagen mit Glibenclamid

Gruppe 2 n = 353 $\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		290.8 ± 3.5	286.6 ± 3.8	231.3 ± 3.6	217.8 ± 3.7	211.1 ± 3.3	213.3 ± 3.7	189.8 ± 2.9	184.8 ± 2.5	181.9 ± 5.5
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	298.5 ± 3.8	299.0 ± 4.0	249.8 ± 3.8	236.3 ± 3.8	230.6 ± 3.7	230.4 ± 3.6	205.4 ± 3.2	201.3 ± 2.9	194.4 ± 3.9
	13 ^h -Wert	287.6 ± 3.8	276.9 ± 4.1	211.6 ± 3.7	203.4 ± 3.9	193.7 ± 3.5	194.5 ± 4.0	172.9 ± 3.2	167.8 ± 2.9	174.3 ± 5.8
	16 ^h -Wert	298.5 ± 9.0	274.9 ± 10.0	218.6 ± 10.1	218.8 ± 12.7	197.6 ± 10.3	216.2 ± 11.2	184.2 ± 8.3	178.9 ± 7.6	212.5 ± 40.1
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		19.4 ± 1.2	14.9 ± 1.0	6.6 ± 0.7	5.3 ± 0.6	5.0 ± 0.6	4.5 ± 0.6	2.4 ± 0.3	2.6 ± 0.3	3.3 ± 1.3
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	11.9 ± 0.3	25.0 ± 0.5	27.4 ± 0.5	29.0 ± 0.6	30.6 ± 0.7	34.1 ± 0.8	34.2 ± 0.8	34.3 ± 0.8
	morgens	-	13.0 ± 0.4	18.3 ± 0.3	20.5 ± 0.3	22.2 ± 0.4	23.8 ± 0.4	28.0 ± 0.5	28.3 ± 0.5	28.4 ± 0.5
	abends	-	8.5 ± 0.2	8.8 ± 0.2	9.4 ± 0.2	10.0 ± 0.3	10.6 ± 0.3	12.8 ± 0.4	12.8 ± 0.5	13.1 ± 0.5

Tabelle 4 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten
mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika

Gruppe 3 n = 191 $\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		311.7 ± 12.4	333.8 ± 8.4	251.5 ± 5.1	240.4 ± 5.1	226.5 ± 4.9	212.6 ± 4.9	191.4 ± 4.5	189.2 ± 4.4	179.9 ± 6.7	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	309.0 ± 13.7	334.2 ± 8.3	264.0 ± 5.1	258.3 ± 5.4	233.8 ± 4.9	224.7 ± 5.4	200.6 ± 4.5	198.9 ± 4.5	192.9 ± 5.6	
	13 ^h -Wert	331.4 ± 20.3	344.9 ± 7.6	241.4 ± 6.2	223.6 ± 5.4	221.5 ± 5.3	207.1 ± 4.9	181.1 ± 5.1	177.6 ± 4.5	171.4 ± 8.6	
	16 ^h -Wert	318.6 ± 20.6	337.1 ± 8.8	262.0 ± 16.2	254.5 ± 16.4	237.2 ± 15.2	218.9 ± 17.1	196.8 ± 11.9	175.9 ± 13.6	112.5 ± 10.0	
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		31.9 ± 11.7	29.9 ± 2.3	19.6 ± 2.1	13.4 ± 1.5	10.1 ± 1.3	8.1 ± 1.2	4.2 ± 0.6	4.3 ± 0.9	2.6 ± 0.9	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	15.6 ± 0.9	30.5 ± 0.9	34.0 ± 1.0	36.0 ± 1.0	38.0 ± 1.1	42.4 ± 1.4	42.6 ± 1.4	42.7 ± 1.4	
	morgens	-	14.6 ± 1.5	20.2 ± 0.6	23.1 ± 0.6	25.1 ± 0.6	26.9 ± 0.6	32.9 ± 0.8	33.2 ± 0.8	33.3 ± 0.8	
	abends	-	10.8 ± 0.4	10.8 ± 0.4	11.7 ± 0.4	12.4 ± 0.5	13.1 ± 0.5	14.9 ± 0.7	14.9 ± 0.7	15.0 ± 0.7	

Tabelle 5:
Abhängigkeit der Grunddaten von der Anzahl
der täglichen Insulininjektionen ($\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Grund- daten Anzahl der täglichen Insulininjektionen	Alter (Jahre)	q (g)	g des Ideal- Gewichtes	Gewichts- änderung d. stat. Behand- lung (g)	Diabetes- dauer (Jahre)	Retino- pathia diabetica (g)	Stat. Be- handlung dauer mit Insulin (Tage)	Stat. Be- handlung- dauer (Tage)	Kohlenst.- verb. (g) pro Tag	Triglycerid- (mg/100 ml)	Cholesterin (mg/100 ml)	Harnsäure (mg/100 ml)	BCPT (ml/1)	$\bar{x} \pm \text{SEM}$ (ml/1)
Gesamtgruppe n = 544														
Eine Insulininjektion n = 265	69.41 ± 0.45	68 ± 0.03	118.26 ± 1.22	- 1.06 ± 0.16	10.38 ± 0.35	24 ± 0.03	12.48 ± 0.34	15.31 ± 0.34	12.20 ± 0.17	262.33 ± 14.78	222.38 ± 3.82	5.15 ± 0.10	15.90 ± 0.67	37.64 ± 5.12
Zwei Insulininjektionen n = 279	67.81 ± 0.47	66 ± 0.03	119.26 ± 1.27	- 0.66 ± 0.20	10.59 ± 0.33	33 ± 0.03	14.57 ± 0.40	16.52 ± 0.39	12.86 ± 0.24	338.26 ± 29.84	243.71 ± 4.57	5.62 ± 0.24	18.02 ± 1.19	37.72 ± 2.96
Stationäre Vorbehandlung Stationäre Behandlung n = 353														
Eine Insulininjektion n = 195	69.69 ± 0.52	68 ± 0.03	118.95 ± 1.25	- 1.27 ± 0.19	10.27 ± 0.39	21 ± 0.03	11.91 ± 0.38	15.70 ± 0.39	11.93 ± 0.20	277.44 ± 18.70	226.54 ± 4.46	5.13 ± 0.11	15.57 ± 0.76	34.79 ± 4.94
Zwei Insulininjektionen n = 158	67.50 ± 0.61	71 ± 0.04	123.97 ± 1.66	- 1.39 ± 0.28	10.21 ± 0.37	30 ± 0.04	13.81 ± 0.53	17.06 ± 0.51	11.84 ± 0.29	365.09 ± 47.64	246.90 ± 6.61	5.86 ± 0.40	18.36 ± 1.86	35.21 ± 3.61

Tabelle 6 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten
mit einer täglichen Insulininjektion (Gesamtgruppe)

n = 265

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor- insu- lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		280.3 ±4.4	278.2 ±5.2	216.4 ±3.7	205.3 ±3.9	198.7 ±3.4	199.5 ±3.9	181.2 ±3.3	183.8 ±3.0	172.0 ±6.9
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	291.2 ±5.1	289.9 ±5.2	235.7 ±4.0	224.8 ±4.3	219.3 ±4.0	222.6 ±4.2	197.5 ±3.7	200.3 ±3.5	189.4 ±4.7
	13 ^h -Wert	275.4 ±4.9	275.3 ±5.3	198.7 ±4.3	190.7 ±4.1	179.8 ±3.6	179.3 ±3.9	165.1 ±3.6	164.3 ±3.3	164.0 ±7.2
	16 ^h -Wert	284.9 ±11.8	288.5 ±9.6	227.2 ±10.7	199.7 ±9.9	191.5 ±9.6	211.1 ±10.8	178.8 ±7.8	170.6 ±7.9	177.3 ±27.1
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		18.6 ±1.5	16.3 ±1.4	7.2 ±0.9	4.7 ±0.6	3.8 ±0.5	3.5 ±0.5	2.4 ±0.3	2.3 ±0.4	2.9 ±2.2
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.1 ±0.5	23.3 ±0.5	25.1 ±0.5	25.7 ±0.6	26.9 ±0.6	27.1 ±0.5	27.2 ±0.5	27.2 ±0.5
	morgens	-	13.6 ±0.7	17.3 ±0.3	19.6 ±0.3	21.2 ±0.4	22.8 ±0.4	26.7 ±0.5	27.2 ±0.5	27.2 ±0.5
	abends	-	8.6 ±0.2	7.9 ±0.2	8.1 ±0.3	8.1 ±0.3	8.8 ±0.4	7.4 ±1.5	-	-

Tabelle 7 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten
mit zwei täglichen Insulininjektionen (Gesamtgruppe)

n = 279

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x} + \text{SEM}$		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		306.2 ± 4.8	318.6 ± 4.9	258.9 ± 4.0	245.1 ± 4.2	233.2 ± 4.0	223.4 ± 4.1	198.6 ± 3.6	188.5 ± 3.2	186.3 ± 5.2	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	309.1 ± 5.2	324.9 ± 5.1	273.4 ± 4.3	261.2 ± 4.3	243.5 ± 4.2	233.0 ± 4.3	209.1 ± 3.6	200.5 ± 3.5	197.7 ± 4.4	
	13 ^h -Wert	306.1 ± 5.7	323.7 ± 5.6	243.6 ± 4.6	230.1 ± 4.7	225.4 ± 4.3	217.2 ± 4.4	186.1 ± 4.1	177.6 ± 3.5	178.6 ± 6.4	
	16 ^h -Wert	302.6 ± 11.6	324.7 ± 9.8	245.5 ± 15.5	266.6 ± 15.9	245.9 ± 15.2	224.1 ± 16.1	202.2 ± 11.6	190.4 ± 11.8	181.0 ± 68.8	
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		23.1 ± 2.0	23.8 ± 1.7	15.1 ± 1.6	11.9 ± 1.2	9.5 ± 1.0	7.8 ± 0.9	3.6 ± 0.5	3.9 ± 0.6	3.1 ± 0.9	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	14.2 ± 0.6	30.5 ± 0.7	34.2 ± 0.8	37.0 ± 0.9	39.3 ± 0.8	46.4 ± 1.0	46.7 ± 1.0	46.8 ± 1.0	
	morgens	-	13.5 ± 0.9	20.3 ± 0.5	23.1 ± 0.5	25.2 ± 0.5	27.0 ± 0.5	32.6 ± 0.7	32.8 ± 0.7	33.0 ± 0.5	
	abends	-	10.1 ± 0.3	10.9 ± 0.3	11.8 ± 0.3	12.6 ± 0.4	13.1 ± 0.4	14.0 ± 0.4	13.8 ± 0.4	13.9 ± 0.4	

Tabelle 8 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit einer täglichen Insulininjektion (Glibenclamidgruppe)

n = 195

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor-insu-lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		279.8 ±4.5	271.6 ±5.0	212.5 ±4.2	198.9 ±4.5	194.9 ±4.0	200.8 ±4.6	181.4 ±3.9	182.8 ±3.3	172.4 ±8.9	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	291.2 ±5.2	284.7 ±5.3	232.8 ±4.6	220.1 ±5.1	217.7 ±4.8	225.6 ±4.9	199.6 ±4.3	198.9 ±3.9	190.4 ±5.4	
	13 ^h -Wert	274.9 ±4.9	260.4 ±5.1	191.7 ±4.5	184.4 ±4.5	173.4 ±4.0	177.0 ±4.7	163.0 ±4.1	163.9 ±3.8	163.4 ±8.5	
	16 ^h -Wert	282.8 ±12.4	263.4 ±11.4	214.7 ±11.3	198.5 ±11.6	194.8 ±11.8	221.2 ±11.0	180.4 ±9.4	176.5 ±8.4	177.3 ±27.1	
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		16.7 ±1.4	13.2 ±1.3	5.3 ±0.9	4.0 ±0.7	3.5 ±0.6	3.1 ±0.6	2.0 ±0.4	2.2 ±0.4	3.8 ±3.1	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	11.4 ±0.4	22.2 ±0.5	23.8 ±0.6	24.5 ±0.6	25.6 ±0.8	26.4 ±0.6	26.4 ±0.6	26.5 ±0.6	
	morgens	-	13.1 ±0.5	17.2 ±0.4	19.4 ±0.4	20.9 ±0.5	22.6 ±0.5	26.0 ±0.6	26.4 ±0.6	26.4 ±0.6	
	abends	-	8.1 ±0.3	7.5 ±0.2	7.6 ±0.3	7.6 ±0.4	8.1 ±0.5	7.8 ±2.1	-	-	

Tabelle 9 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit zwei täglichen Insulininjektionen (Glibenclamidgruppe)

n = 158

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x} + \text{SEM}$		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor-insu-lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		305.5 ±5.0	304.4 ±5.5	253.6 ±5.3	240.6 ±5.4	230.6 ±5.0	225.9 ±5.6	199.4 ±4.3	187.1 ±3.8	189.8 ±6.6
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	308.7 ±5.4	315.6 ±5.8	270.6 ±5.9	255.1 ±5.3	246.4 ±5.4	235.7 ±5.4	211.9 ±4.7	203.9 ±4.5	199.4 ±5.6
	13 ^h -Wert	304.3 ±5.8	297.7 ±6.4	235.2 ±5.6	226.7 ±6.3	217.2 ±5.4	214.6 ±6.1	185.1 ±5.0	172.7 ±4.3	183.3 ±7.1
	16 ^h -Wert	300.3 ±12.6	293.1 ±18.4	226.1 ±20.3	256.6 ±27.2	205.4 ±22.3	203.3 ±29.6	193.4 ±17.1	186.7 ±18.0	318.0 ±0.0
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		22.6 ±2.0	16.9 ±1.7	7.9 ±1.0	6.8 ±0.9	6.6 ±1.0	6.2 ±1.0	2.9 ±0.5	3.0 ±0.6	3.0 ±1.1
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.7 ±0.6	28.6 ±0.8	31.8 ±0.8	34.5 ±0.9	36.5 ±1.0	43.6 ±1.2	43.8 ±1.2	43.0 ±1.1
	morgens	-	12.9 ±0.7	19.4 ±0.5	21.4 ±0.6	23.8 ±0.6	25.3 ±0.7	30.5 ±0.8	30.8 ±0.8	30.0 ±0.8
	abends	-	8.9 ±0.3	10.1 ±0.3	10.7 ±0.3	11.4 ±0.4	11.9 ±0.4	13.1 ±0.5	13.0 ±0.5	13.0 ±0.5

Tabella 10:

Abhängigkeit der Grunddaten vom Körpergewicht bei
Patienten mit Sekundärversagen einer Therapie mit
oralen Antidiabetika (n = 539; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Grund- daten Prozent des Ideal- gewichtes	Alter (Jahre)	g (g)	% des Ideal- gewichtes	Gewichts- änderung d. stat. Behand- lung (g)	Diabetes- dauer (Jahre)	Retino- pathie diabetica (g)	Stat. Be- handlung dauer mit Insulin (Tage)	Stat. Be- handlung- dauer (Tage)	Kohlenhy- drat- aufnahme pro Tag	Triglyzerid (mg/100 ml)	Cholesterin (mg/100 ml)	Hämoglobin (mg/100 ml)	SGPT (au/ml)
< 105 g n = 191	68.78 ± 0.59	50 ± 0.04	99.85 ± 0.53	+ 0.88 ± 0.17	10.95 ± 0.46	29 ± 0.03	13.36 ± 0.40	14.78 ± 0.38	15.31 ± 0.26	214.98 ± 12.20	223.38 ± 4.70	5.18 ± 0.32	15.80 ± 0.94
110 - 120 g n = 144	68.51 ± 0.61	60 ± 0.04	114.90 ± 0.27	- 0.83 ± 0.20	10.29 ± 0.44	28 ± 0.04	13.65 ± 0.55	16.17 ± 0.51	12.37 ± 0.21	307.13 ± 25.46	235.58 ± 5.47	5.31 ± 0.15	16.90 ± 1.21
121 - 130 g n = 84	69.64 ± 0.74	82 ± 0.04	125.73 ± 0.30	- 0.99 ± 0.28	10.96 ± 0.56	35 ± 0.05	13.30 ± 0.62	15.82 ± 0.62	10.74 ± 0.21	317.77 ± 28.54	239.45 ± 6.22	5.50 ± 0.20	15.32 ± 1.09
131 - 140 g n = 50	69.36 ± 0.96	90 ± 0.04	135.52 ± 0.41	- 2.98 ± 0.45	9.92 ± 0.61	24 ± 0.06	14.98 ± 1.13	18.42 ± 1.04	10.08 ± 0.27	399.75 ± 49.16	243.74 ± 10.80	5.50 ± 0.26	17.42 ± 2.04
> 141 g n = 70	65.86 ± 0.90	90 ± 0.04	158.10 ± 1.74	- 3.95 ± 0.38	9.16 ± 0.58	22 ± 0.05	12.60 ± 0.69	16.46 ± 0.78	9.26 ± 0.20	426.82 ± 101.41	241.43 ± 11.55	5.86 ± 0.26	21.40 ± 3.24

Tabelle 11 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
< 109 % des Idealgewichtes (Gesamtgruppe)

n = 191

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x} + \text{SEM}$		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		288.8 ± 6.7	303.0 ± 6.8	235.5 ± 5.1	224.4 ± 5.1	210.8 ± 4.6	208.8 ± 4.5	191.3 ± 4.4	186.0 ± 3.5	180.4 ± 8.1	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	288.2 ± 8.6	304.4 ± 6.4	244.9 ± 5.2	237.1 ± 5.1	216.3 ± 5.1	219.2 ± 4.8	195.6 ± 4.7	193.1 ± 4.1	186.0 ± 5.0	
	13 ^h -Wert	298.3 ± 7.5	317.9 ± 7.9	225.3 ± 5.8	215.2 ± 5.4	210.7 ± 5.1	202.4 ± 4.8	184.3 ± 4.9	180.4 ± 4.0	182.0 ± 10.0	
	16 ^h -Wert	296.4 ± 12.7	327.1 ± 10.0	228.2 ± 13.8	240.5 ± 15.5	231.2 ± 14.6	215.8 ± 14.9	196.1 ± 10.8	183.9 ± 10.7	158.0 ± 26.0	
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		25.6 ± 2.6	27.4 ± 2.3	15.8 ± 1.9	11.0 ± 1.6	8.4 ± 1.2	7.3 ± 1.2	4.5 ± 0.7	4.4 ± 0.8	5.0 ± 2.0	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	13.6 ± 0.8	25.9 ± 0.8	28.9 ± 0.9	30.5 ± 0.9	31.7 ± 1.0	35.1 ± 1.1	35.4 ± 1.1	35.0 ± 1.0	
	morgens	-	13.5 ± 1.2	18.0 ± 0.5	20.7 ± 0.6	22.5 ± 0.5	23.6 ± 0.6	28.8 ± 0.7	29.3 ± 0.7	29.0 ± 0.0	
	abends	-	9.9 ± 0.4	9.6 ± 0.4	10.2 ± 0.5	10.7 ± 0.5	11.6 ± 0.6	12.8 ± 0.6	12.3 ± 0.7	12.0 ± 0.0	

**Tabelle 12 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
110 - 120 % des Idealgewichtes (Gesamtgruppe)**

n = 144

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		294.6 ±5.9	301.1 ±7.3	237.4 ±5.6	220.5 ±6.1	219.2 ±5.4	208.4 ±5.7	192.7 ±4.9	180.0 ±4.5	176.2 ±8.4	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	296.3 ±5.8	311.4 ±7.8	253.3 ±6.0	236.3 ±6.2	234.6 ±5.8	224.6 ±6.3	208.0 ±4.7	196.2 ±4.8	191.6 ±6.8	
	13 ^h -Wert	289.0 ±7.3	297.8 ±7.0	221.5 ±5.9	208.4 ±7.0	202.3 ±5.7	198.2 ±5.9	175.9 ±5.5	165.7 ±4.8	171.4 ±9.8	
	16 ^h -Wert	299.1 ±18.3	283.8 ±13.2	225.3 ±13.0	238.3 ±18.7	205.4 ±16.2	201.9 ±16.8	171.2 ±10.5	173.3 ±10.2	318.0 ±0.0	
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		21.6 ±2.6	19.1 ±1.8	8.6 ±1.1	8.2 ±1.1	7.5 ±1.2	5.6 ±0.8	2.6 ±0.4	2.3 ±0.4	1.9 ±1.1	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.2 ±0.6	26.5 ±0.7	29.0 ±0.8	30.6 ±1.0	33.0 ±1.1	36.5 ±1.3	36.8 ±1.3	36.9 ±1.4	
	morgens	-	12.6 ±0.7	18.5 ±0.4	21.0 ±0.5	22.6 ±0.6	24.8 ±0.6	29.2 ±0.8	29.7 ±0.8	29.9 ±0.8	
	abends	-	9.0 ±0.4	9.2 ±0.3	9.8 ±0.4	10.2 ±0.4	10.9 ±0.5	13.6 ±0.8	13.8 ±0.8	14.0 ±0.8	

Tabelle 13 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
121 - 130 % des Idealgewichtes (Gesamtgruppe)

n = 84

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x} + \text{SEM}$		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor- insu- lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		286.5 ±8.1	307.9 ±8.9	255.0 ±7.1	229.0 ±7.8	217.0 ±7.7	217.2 ±7.0	183.3 ±4.7	188.2 ±5.1	181.5 ±8.6
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	301.9 ±8.6	321.1 ±9.1	267.9 ±7.5	253.2 ±8.6	242.7 ±7.2	237.0 ±7.5	203.4 ±6.1	204.4 ±6.0	204.0 ±8.5
	13 ^h -Wert	288.9 ±9.1	293.4 ±9.0	236.9 ±8.4	210.1 ±7.3	193.7 ±7.8	198.0 ±6.4	164.0 ±5.5	165.6 ±5.2	168.8 ±10.3
	16 ^h -Wert	294.1 ±19.7	321.8 ±19.7	273.8 ±23.0	219.9 ±27.8	228.9 ±26.3	235.4 ±16.3	181.9 ±18.4	190.6 ±18.7	-
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		18.9 ±2.4	17.8 ±2.2	11.3 ±1.9	5.9 ±1.1	4.5 ±0.9	4.6 ±0.9	2.1 ±0.5	1.5 ±0.4	8.0 ±3.6
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.5 ±0.8	26.8 ±0.9	29.9 ±1.2	31.9 ±1.3	34.2 ±1.4	38.2 ±1.8	38.2 ±1.8	38.1 ±1.8
	morgens	-	13.4 ±1.1	18.5 ±0.6	21.4 ±0.8	23.6 ±0.8	23.5 ±0.8	30.9 ±1.1	30.9 ±1.1	30.8 ±1.1
	abends	-	8.9 ±0.4	9.8 ±0.4	11.0 ±0.5	11.5 ±0.6	12.1 ±0.7	13.7 ±1.0	13.7 ±1.0	13.7 ±1.0

Tabelle 14 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
131 - 140 % des Idealgewichtes (Gesamtgruppe)

n = 50

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor- insu- lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		299.2 ± 9.1	287.7 ± 8.7	227.9 ± 9.8	232.1 ± 10.1	216.7 ± 8.3	230.9 ± 14.0	200.6 ± 11.6	197.1 ± 9.2	175.9 ± 13.1
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	312.9 ± 9.3	301.4 ± 11.9	257.9 ± 10.5	252.6 ± 11.2	245.7 ± 9.1	250.0 ± 10.9	216.9 ± 10.4	216.8 ± 7.6	195.9 ± 11.7
	13 ^h -Wert	280.7 ± 8.3	281.5 ± 10.5	205.1 ± 10.4	211.0 ± 10.0	199.9 ± 10.0	213.3 ± 16.2	174.7 ± 11.2	168.8 ± 11.0	159.0 ± 10.9
	16 ^h -Wert	240.3 ± 35.8	309.3 ± 28.2	210.5 ± 27.6	222.3 ± 65.8	199.7 ± 42.8	248.0 ± 61.9	166.0 ± 0.0	139.3 ± 14.0	-
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		13.8 ± 2.5	10.7 ± 2.2	4.7 ± 1.3	6.0 ± 1.9	4.0 ± 1.0	6.9 ± 2.9	1.9 ± 0.8	1.3 ± 0.4	-
Insulin (E/24 Std.)		-	13.0 ± 1.0	27.7 ± 1.5	30.8 ± 1.7	32.8 ± 2.1	35.7 ± 2.2	40.1 ± 2.5	40.1 ± 2.6	40.5 ± 2.6
	Gesamt in 24 Std.	-	13.0 ± 1.0	27.7 ± 1.5	30.8 ± 1.7	32.8 ± 2.1	35.7 ± 2.2	40.1 ± 2.5	40.1 ± 2.6	40.5 ± 2.6
	morgens	-	13.8 ± 1.1	20.0 ± 1.0	22.4 ± 1.2	24.2 ± 1.2	26.6 ± 1.4	31.0 ± 1.5	31.2 ± 1.6	31.5 ± 1.6
	abends	-	9.1 ± 0.5	9.1 ± 0.6	9.6 ± 0.6	11.3 ± 1.0	12.1 ± 1.0	14.7 ± 1.2	15.5 ± 1.2	15.5 ± 1.2

Tabelle 15: Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
> 141 % des Idealgewichtes (Gesamtgruppe)

n = 70

$\bar{x} \pm \text{SEM}$

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		290.1 ± 9.9	282.6 ± 9.1	238.8 ± 8.5	232.4 ± 8.2	224.5 ± 8.3	222.2 ± 7.9	187.8 ± 7.2	191.5 ± 6.9	195.1 ± 9.1
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	307.4 ± 9.3	300.9 ± 8.7	270.8 ± 8.3	261.3 ± 7.6	247.5 ± 7.6	242.0 ± 7.4	213.7 ± 6.7	216.9 ± 7.4	208.1 ± 6.1
	13 ^h -Wert	275.6 ± 10.2	278.0 ± 10.0	207.9 ± 10.4	201.7 ± 8.9	199.3 ± 8.9	189.5 ± 8.3	165.4 ± 7.3	163.9 ± 6.7	171.1 ± 9.4
	16 ^h -Wert	253.9 ± 24.8	273.2 ± 26.3	245.2 ± 36.5	249.9 ± 39.6	174.8 ± 22.9	212.4 ± 25.2	215.0 ± 20.7	169.6 ± 21.0	123.4 ± 0.4
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		11.4 ± 2.3	13.9 ± 3.3	11.8 ± 4.3	7.3 ± 2.3	5.0 ± 1.4	3.2 ± 0.8	1.5 ± 0.5	4.5 ± 1.7	0.1 ± 0.1
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	15.1 ± 1.4	31.2 ± 1.7	33.6 ± 1.6	35.8 ± 1.9	37.1 ± 2.1	40.2 ± 2.5	40.1 ± 2.5	40.1 ± 2.1
	morgens	-	15.0 ± 1.6	22.1 ± 1.1	24.1 ± 0.9	26.0 ± 1.1	27.6 ± 1.2	31.3 ± 1.4	31.4 ± 1.4	31.1 ± 1.1
	abends	-	9.8 ± 0.7	11.0 ± 0.7	12.1 ± 0.8	13.2 ± 0.9	13.5 ± 1.0	15.6 ± 1.4	15.5 ± 1.4	15.0 ± 1.1

Tabelle 16 :

Abhängigkeit der Grunddaten vom Körpergewicht bei
 Patienten mit Sekundärversagen einer Therapie mit
 Glibenclamid ($n = 352$; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Grund- daten Prozent des Ideal- Gewichts	Alter (Jahre)	$\bar{q}$ (%)	$\bar{x}$ des Körper- gewichtes	Gesichts- zunahme d. stat. Körper- gewichtes (%)	Diabetes- dauer (Jahre)	Retio- diabetes (%)	Stat. Be- dauer mit Insulin (Tage)	Stat. Be- dauer (Tage)	Kohlenst. pro Tag	Triglyceri- (mg/100 ml)	Cholesterin (mg/100 ml)	Parasure (mg/100 ml)	SGPT (mU/ml)	$\bar{f}_{\text{GT}}$ (mU/ml)
$< 109 \text{ g}$ $n = 100$	69.60 ± 0.77	56 ± 0.05	101.36 ± 0.62	+ 0.41 ± 0.24	11.21 ± 0.58	27 ± 0.05	12.38 ± 0.52	15.00 ± 0.49	14.59 ± 0.33	221.40 ± 17.15	220.86 ± 6.47	5.44 ± 0.57	14.51 ± 1.20	25.27 ± 2.82
110 - 120 g $n = 99$	68.09 ± 0.74	56 ± 0.05	114.74 ± 0.34	- 1.00 ± 0.23	9.91 ± 0.48	29 ± 0.05	12.63 ± 0.59	16.17 ± 0.55	12.10 ± 0.26	307.06 ± 29.00	235.23 ± 6.57	5.20 ± 0.17	17.14 ± 1.56	32.33 ± 3.15
121 - 130 g $n = 62$	69.66 ± 0.91	82 ± 0.05	125.60 ± 0.35	- 1.06 ± 0.34	10.34 ± 0.60	32 ± 0.06	12.94 ± 0.77	16.21 ± 0.76	10.74 ± 0.26	292.74 ± 32.14	236.53 ± 7.03	5.47 ± 0.22	14.79 ± 1.12	33.11 ± 5.34
131 - 140 g $n = 59$	69.74 ± 1.00	90 ± 0.05	135.49 ± 0.44	- 3.20 ± 0.53	9.95 ± 0.64	16 ± 0.06	13.90 ± 1.21	18.26 ± 1.14	9.79 ± 0.29	427.21 ± 56.39	247.26 ± 12.07	5.31 ± 0.27	16.39 ± 2.13	38.17 ± 9.71
$> 141 \text{ g}$ $n = 52$	66.04 ± 1.12	90 ± 0.04	155.75 ± 1.80	- 4.13 ± 0.46	8.92 ± 0.70	12 ± 0.05	12.29 ± 0.82	17.38 ± 0.93	9.23 ± 0.23	459.47 ± 130.84	254.33 ± 14.66	6.00 ± 0.32	22.30 ± 4.21	54.52 ± 16.60

Tabelle 17 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
<109 % des Idealgewichtes (Glibenclamidgruppe)

n = 100

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrol- len		288.5 ±6.9	284.0 ±8.2	221.5 ±7.3	213.0 ±6.9	203.1 ±5.6	207.7 ±6.5	191.4 ±5.8	185.6 ±4.3	192.3 ±19.0
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	288.2 ±8.8	288.5 ±7.7	231.4 ±8.0	227.8 ±7.0	208.9 ±6.8	219.5 ±6.8	196.8 ±6.4	190.0 ±5.0	184.3 ±8.1
	13 ^h -Wert	296.2 ±7.5	286.7 ±9.5	210.9 ±7.2	204.1 ±7.2	198.3 ±6.4	194.3 ±6.7	181.4 ±6.4	183.5 ±5.4	190.3 ±15.4
	16 ^h -Wert	291.9 ±13.8	290.4 ±14.8	220.0 ±16.2	217.1 ±19.6	213.1 ±20.6	212.6 ±15.3	184.2 ±14.7	194.0 ±12.1	177.3 ±27.1
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		25.1 ±2.6	18.7 ±2.3	8.6 ±1.8	6.2 ±1.5	6.5 ±1.3	5.0 ±1.1	3.7 ±0.8	3.8 ±0.9	8.5 ±7.5
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	11.1 ±0.6	22.5 ±0.9	25.3 ±1.0	26.5 ±1.0	27.4 ±1.1	31.6 ±1.4	31.8 ±1.4	32.1 ±1.4
	morgens	-	11.7 ±0.5	16.7 ±0.5	19.4 ±0.7	20.8 ±0.6	21.9 ±0.8	26.9 ±1.0	27.4 ±1.0	27.5 ±1.0
	abends	-	8.7 ±0.4	8.3 ±0.3	8.7 ±0.5	9.0 ±0.5	9.5 ±0.6	12.1 ±0.7	11.2 ±1.2	12.5 ±0.8

Tabelle 18 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
110 - 120 % des Idealgewichtes (Glibenclamidgruppe)

n = 99

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		293.2 ±6.0	288.3 ±6.6	231.5 ±6.3	215.0 ±7.1	215.7 ±6.4	211.0 ±6.1	186.4 ±5.7	178.0 ±4.9	174.9 ±6.9
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	295.5 ±5.9	297.8 ±7.7	250.6 ±6.6	231.8 ±7.8	237.6 ±6.9	228.1 ±6.6	202.4 ±5.7	198.0 ±5.6	197.1 ±6.6
	13 ^h -Wert	287.7 ±7.4	283.2 ±7.1	213.1 ±6.8	202.8 ±8.2	194.1 ±6.4	195.7 ±7.0	172.7 ±6.4	159.7 ±5.3	175.1 ±11.9
	16 ^h -Wert	299.1 ±18.3	264.9 ±19.8	224.1 ±15.0	224.4 ±17.4	189.5 ±13.2	190.0 ±21.0	174.6 ±10.9	171.8 ±12.6	318.0 ±0.0
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		20.9 ±2.5	17.3 ±2.1	6.4 ±1.1	6.1 ±1.0	6.1 ±1.3	4.5 ±0.8	2.1 ±0.4	2.4 ±0.5	2.4 ±1.3
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	10.7 ±0.6	24.7 ±0.8	27.1 ±1.0	28.4 ±1.1	30.5 ±1.2	32.5 ±1.3	32.8 ±1.3	32.9 ±1.2
	morgens	-	13.3 ±0.8	17.5 ±0.4	20.0 ±0.6	21.5 ±0.6	23.7 ±0.7	27.1 ±0.8	27.7 ±0.8	27.8 ±0.8
	abends	-	8.0 ±0.3	8.7 ±0.4	9.1 ±0.4	9.4 ±0.5	10.3 ±0.7	12.1 ±0.7	12.3 ±0.7	12.6 ±0.7

Tabelle 19 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
121 - 130 % des Idealgewichtes (Glibenclamidgruppe)

n = 62
 $\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor- insu- lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		285.8 ±8.4	296.7 ±9.2	244.3 ±7.4	219.3 ±8.6	212.1 ±9.4	216.8 ±8.0	190.7 ±5.7	192.8 ±5.7	182.6 ±10.7
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	302.0 ±8.8	313.2 ±9.3	260.2 ±8.5	241.3 ±8.7	240.4 ±9.3	236.2 ±8.3	213.0 ±7.2	209.2 ±7.6	205.9 ±8.8
	13 ^h -Wert	288.3 ±9.2	271.7 ±9.3	219.3 ±8.2	205.8 ±9.1	187.9 ±8.8	195.9 ±7.2	166.1 ±6.6	167.3 ±5.7	170.2 ±10.4
	16 ^h -Wert	294.1 ±21.2	286.4 ±35.0	255.3 ±38.6	232.4 ±48.2	230.0 ±20.6	256.5 ±12.8	193.3 ±23.6	173.6 ±16.6	-
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		18.5 ±2.4	14.7 ±2.1	6.8 ±1.6	4.0 ±1.1	3.4 ±0.8	3.5 ±0.9	1.8 ±0.4	1.0 ±0.3	9.0 ±6.0
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.8 ±0.9	25.2 ±0.9	26.7 ±1.0	29.3 ±1.3	31.4 ±1.5	36.8 ±2.2	36.8 ±2.2	36.8 ±2.2
	morgens	-	14.4 ±1.1	18.2 ±0.6	19.7 ±0.6	22.4 ±0.8	24.1 ±0.8	29.8 ±1.4	29.8 ±1.3	29.8 ±1.3
	abends	-	8.4 ±0.4	8.8 ±0.4	10.0 ±0.6	10.7 ±0.7	11.4 ±0.8	14.0 ±1.3	14.0 ±1.4	14.0 ±1.4

Tabelle 20 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
131 - 140 % des Idealgewichtes (Glibenclamidgruppe)

n = 39

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor- insu- lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		299.2 ±9.5	289.4 ±9.6	232.5 ±11.8	221.7 ±12.2	211.7 ±7.9	224.5 ±19.0	201.6 ±10.8	190.7 ±8.8	175.9 ±13.1
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	313.3 ±9.6	307.7 ±12.8	259.5 ±12.8	245.3 ±13.1	243.5 ±9.9	244.3 ±13.2	217.2 ±10.9	216.6 ±8.2	189.9 ±12.7
	13 ^h -Wert	280.0 ±8.5	268.3 ±9.3	207.3 ±11.3	202.0 ±11.7	192.5 ±10.9	206.8 ±20.9	171.4 ±10.1	158.5 ±10.9	159.0 ±10.9
	16 ^h -Wert	234.0 ±61.0	295.5 ±38.6	179.5 ±19.6	-	-	-	-	-	-
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		14.1 ±2.5	10.3 ±2.6	4.4 ±1.5	5.8 ±2.2	2.6 ±0.8	7.4 ±3.6	1.7 ±0.9	1.4 ±0.5	-
Insulin (E/24 Std.)										
	Gesamt in 24 Std.	-	12.9 ±1.2	27.4 ±1.6	30.2 ±1.8	31.7 ±2.2	34.4 ±2.4	37.0 ±2.3	36.9 ±2.3	37.2 ±2.3
	morgens	-	13.4 ±1.4	19.7 ±1.1	22.1 ±1.3	23.6 ±1.3	25.9 ±1.6	28.9 ±1.3	29.1 ±1.3	29.4 ±1.3
	abends	-	9.0 ±0.5	8.8 ±0.5	9.1 ±0.6	10.5 ±1.1	11.1 ±1.1	13.1 ±1.2	13.8 ±1.3	13.8 ±1.3

Tabelle 21 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
> 141 % des Idealgewichtes (Glibenclamidgruppe)

n = 52

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		289.7 ±10.2	276.9 ±9.2	233.2 ±9.5	227.3 ±9.0	218.8 ±9.7	219.3 ±9.1	184.8 ±7.3	184.1 ±5.9	196. ±18.	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	306.4 ±9.6	298.0 ±9.2	263.3 ±9.1	249.3 ±8.0	241.6 ±8.6	241.2 ±8.8	211.4 ±7.6	213.2 ±7.3	204. ±9.	
	13 ^h -Wert	275.2 ±10.4	259.9 ±9.6	203.5 ±11.3	199.6 ±9.8	191.1 ±10.2	184.8 ±10.0	163.0 ±7.3	159.1 ±6.4	169. ±11.	
	16 ^h -Wert	253.9 ±24.8	221.9 ±22.5	201.3 ±34.5	172.8 ±16.2	157.0 ±22.2	198.5 ±27.1	201.0 ±23.2	162.9 ±22.0	-	
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		11.6 ±2.4	7.3 ±1.5	4.7 ±1.2	3.7 ±0.9	3.4 ±1.3	3.1 ±0.8	1.3 ±0.5	2.6 ±1.0	0. ±0.	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	13.7 ±1.0	28.9 ±1.6	31.3 ±1.6	33.2 ±1.9	33.6 ±1.9	36.7 ±2.3	36.4 ±2.3	36. ±2.	
	morgens	-	13.2 ±1.0	21.2 ±1.0	23.5 ±0.9	25.4 ±1.1	26.1 ±1.1	29.1 ±1.3	29.2 ±1.3	29. ±1.	
	abends	-	8.9 ±0.5	10.2 ±0.7	10.9 ±0.7	11.8 ±0.9	12.4 ±0.9	13.6 ±1.2	13.5 ±1.2	13. ±1.	

Tabelle 22 :

Abhängigkeit der Grunddaten von der Diabetesdauer bei
Patienten mit Sekundärversagen einer Therapie mit
oralen Antidiabetika (n = 541; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Grund- daten Diabetes- dauer	Alter (Jahre)	♀ (s)	% des Ideal- gewichtes	Gewichts- zunahme während d. stat. Behand- lung (s)	Diabetes- dauer (Jahre)	Retio- diabetes (s)	Beh.- dauer mit Insulin (Tage)	Beh.- Behandlungs- dauer (Tage)	Kohlstoffs- dosis (g) pro Tag	Triglyceri- de (mg/100 ml)	Cholesterin (mg/100 ml)	Paraoxy- benzoesäure (mg/100 ml)	SGPT (mU/ml)	f-GT (mU/ml)
0 - 5 Jahre n = 99	66.14 ± 0.86	73 ± 0.04	119.40 ± 2.44	- 0.99 ± 0.29	3.30 ± 0.15	17 ± 0.04	12.71 ± 0.59	15.15 ± 0.57	12.07 ± 0.32	263.37 ± 26.32	226.07 ± 6.24	5.71 ± 0.53	17.27 ± 1.31	41.97 ± 9.15
6 - 10 Jahre n = 27	68.68 ± 0.54	69 ± 0.03	120.80 ± 1.53	- 0.83 ± 0.21	8.29 ± 0.11	22 ± 0.03	13.72 ± 0.44	16.05 ± 0.43	12.54 ± 0.26	335.02 ± 37.85	237.79 ± 5.30	5.20 ± 0.13	19.64 ± 1.49	44.90 ± 5.56
11 - 15 Jahre n = 154	68.74 ± 0.55	68 ± 0.04	118.46 ± 1.35	- 0.99 ± 0.24	13.10 ± 0.12	33 ± 0.04	13.31 ± 0.46	16.03 ± 0.47	12.34 ± 0.25	291.83 ± 21.19	235.56 ± 5.29	5.37 ± 0.14	14.89 ± 0.86	28.56 ± 3.04
> 16 Jahre n = 81	70.91 ± 0.70	51 ± 0.06	113.53 ± 1.92	- 0.49 ± 0.40	19.91 ± 0.43	49 ± 0.06	14.49 ± 0.76	16.27 ± 0.75	13.53 ± 0.44	278.46 ± 28.01	227.97 ± 8.14	5.51 ± 0.25	13.83 ± 1.08	31.49 ± 4.71

Tabelle 23: Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetesdauer 0 - 5 Jahre (Gesamtgruppe)

n = 99

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor-insu-lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		294.4 ±6.7	295.4 ±8.8	236.2 ±6.5	218.6 ±6.5	215.1 ±6.6	205.0 ±5.4	180.5 ±5.9	180.3 ±4.8	164. ±9.
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	303.0 ±7.5	305.8 ±7.9	254.4 ±6.5	244.8 ±6.9	235.2 ±6.9	225.6 ±6.0	196.8 ±6.6	190.1 ±5.3	191. ±7.
	13 ^h -Wert	283.4 ±8.8	304.0 ±10.5	219.4 ±7.9	197.5 ±7.4	196.5 ±7.3	189.4 ±6.9	167.0 ±5.7	171.3 ±5.6	157. ±12.
	16 ^h -Wert	329.6 ±23.5	321.9 ±17.3	224.1 ±18.1	215.8 ±26.8	178.3 ±17.2	198.3 ±15.1	169.0 ±11.7	168.7 ±18.1	-
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		21.2 ±2.8	20.6 ±2.7	10.1 ±1.6	7.3 ±1.3	5.4 ±1.0	4.1 ±0.7	2.3 ±0.4	3.7 ±0.8	1. ±0.
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.7 ±0.7	26.7 ±1.0	30.1 ±1.1	31.3 ±1.2	33.2 ±1.4	33.7 ±1.6	33.6 ±1.6	33. ±1.
	morgens	-	13.0 ±0.8	18.7 ±0.6	21.6 ±0.7	22.8 ±0.7	24.5 ±0.8	27.0 ±1.0	27.3 ±1.0	27. ±1.
	abends	-	9.4 ±0.4	9.6 ±0.4	10.5 ±0.5	10.9 ±0.6	11.8 ±0.8	13.2 ±0.8	13.5 ±0.9	13. ±0.

Tabelle 24 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetesdauer 6 - 10 Jahre (Gesamtgruppe)

n = 207

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor-insu-lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		289.2 ± 5.6	301.3 ± 6.3	238.0 ± 4.9	227.9 ± 4.9	218.7 ± 4.7	218.6 ± 4.8	190.3 ± 3.9	186.5 ± 3.6	180.5 ± 5.9	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	299.0 ± 6.0	307.4 ± 6.4	257.9 ± 5.0	243.5 ± 4.9	232.2 ± 4.8	231.2 ± 5.2	204.7 ± 4.2	203.5 ± 4.3	192.2 ± 5.1	
	13 ^h -Wert	286.0 ± 6.2	298.2 ± 6.4	216.2 ± 5.5	215.5 ± 5.8	206.3 ± 5.3	205.7 ± 4.8	173.1 ± 4.3	169.1 ± 3.8	162.7 ± 6.9	
	16 ^h -Wert	286.2 ± 13.3	299.3 ± 11.6	242.7 ± 19.0	261.5 ± 19.7	240.4 ± 14.0	223.0 ± 14.9	193.7 ± 14.4	181.0 ± 9.1	118.3 ± 8.4	
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		18.2 ± 1.9	19.6 ± 2.0	12.4 ± 2.0	9.1 ± 1.4	7.3 ± 1.1	6.4 ± 1.1	2.8 ± 0.5	3.3 ± 0.9	1.5 ± 1.2	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	13.1 ± 0.6	26.6 ± 0.7	29.0 ± 0.7	30.7 ± 0.8	32.8 ± 0.9	37.9 ± 1.2	38.0 ± 1.2	38.3 ± 1.2	
	morgens	-	13.2 ± 0.7	19.0 ± 0.4	21.1 ± 0.4	23.0 ± 0.4	24.8 ± 0.5	30.6 ± 0.7	30.9 ± 0.7	31.1 ± 0.7	
	abends	-	9.1 ± 0.3	9.1 ± 0.3	10.0 ± 0.3	10.8 ± 0.4	11.7 ± 0.4	14.0 ± 0.7	13.9 ± 0.8	14.4 ± 0.7	

Tabelle 25 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetesdauer 11 - 16 Jahre (Gesamtgruppe)

n = 154

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor-insu- lintag	Insulintherapie							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		291.7 ±6.4	295.7 ±6.0	238.1 ±5.5	222.2 ±6.1	215.9 ±5.1	214.8 ±6.3	199.4 ±4.5	188.3 ±4.4	175.0 ±8.5
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	295.2 ±6.3	310.4 ±6.6	255.5 ±5.8	244.0 ±6.6	234.5 ±5.5	230.8 ±5.7	210.1 ±4.2	206.2 ±4.6	189.8 ±6.3
	13 ^h -Wert	291.4 ±6.9	292.3 ±6.8	220.9 ±6.1	203.6 ±5.5	201.7 ±5.4	199.3 ±6.9	183.6 ±5.8	167.6 ±4.6	179.8 ±9.6
	16 ^h -Wert	287.1 ±17.0	308.3 ±13.5	225.4 ±13.2	221.9 ±13.9	194.0 ±17.2	220.2 ±23.5	198.1 ±10.9	168.5 ±10.5	271.0 ±47.0
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		20.5 ±2.5	20.9 ±1.8	10.6 ±1.4	7.8 ±1.1	7.9 ±1.4	7.2 ±1.3	3.2 ±0.6	2.6 ±0.5	3.8 ±1.4
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.8 ±0.6	27.5 ±0.8	30.0 ±0.9	32.3 ±1.0	33.9 ±1.2	38.2 ±1.3	38.5 ±1.3	38.4 ±1.3
	morgens	-	12.9 ±0.8	19.1 ±0.5	21.6 ±0.6	23.7 ±0.7	25.6 ±0.7	30.3 ±0.8	30.7 ±0.8	30.6 ±0.6
	abends	-	9.0 ±0.3	9.7 ±0.3	10.2 ±0.4	11.0 ±0.5	11.7 ±0.5	13.1 ±0.6	13.2 ±0.6	13.2 ±0.6

Tabelle 26 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
Diabetesdauer > 16 Jahre (Gesamtgruppe)

n = 81

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		294.8 ±10.4	304.8 ±11.5	241.7 ±7.5	234.4 ±7.2	213.0 ±6.5	204.1 ±7.1	186.2 ±7.3	187.1 ±5.7	200.6 ±10.6	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	300.7 ±14.6	307.1 ±11.0	245.8 ±8.4	243.3 ±7.4	220.5 ±7.6	217.4 ±8.4	197.1 ±7.7	193.7 ±5.9	204.5 ±7.9	
	13 ^h -Wert	300.1 ±10.3	310.7 ±11.3	241.8 ±8.0	225.8 ±7.2	206.8 ±6.4	195.4 ±6.2	179.2 ±7.6	182.2 ±6.8	193.2 ±11.2	
	16 ^h -Wert	285.0 ±18.4	317.6 ±16.0	239.7 ±20.8	207.7 ±17.4	236.1 ±22.1	224.9 ±24.7	190.1 ±15.6	194.2 ±19.3	178.0 ±0.0	
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		20.9 ±3.1	20.6 ±2.7	12.0 ±1.7	8.8 ±1.7	5.7 ±0.9	4.5 ±0.8	4.1 ±1.0	3.5 ±1.0	4.2 ±2.5	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	14.7 ±1.7	27.3 ±1.8	30.7 ±1.9	32.4 ±1.8	33.7 ±1.9	36.5 ±2.1	36.7 ±2.0	36.6 ±2.0	
	morgens	-	16.0 ±2.7	18.5 ±1.0	21.5 ±1.1	23.7 ±1.1	24.8 ±1.1	29.9 ±1.3	30.2 ±1.3	30.2 ±1.3	
	abends	-	10.7 ±0.8	10.5 ±0.8	11.0 ±0.9	11.3 ±0.9	11.6 ±1.0	15.4 ±1.4	14.8 ±1.3	15.0 ±1.3	

Tabelle 27 :

Abhängigkeit der Grunddaten von der Diabesdauer bei
Patienten mit Sekundärrisiken einer Therapie mit
Glibenclamid (n = 352; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Grund- daten Diabetes- dauer	Alter (Jahre)	g (%)	% des Gesichtes	Gewichte- d. stat. Länge (%)	Diabetes- (Jahre)	Retino- diabetica (%)	Stat. Be- dauer mit Insulin (Tage)	Stat. Be- dauer (Tage)	Kohlenhy- drat pro Tag	Triglycerid- (mg/100 ml)	Cholesterin (mg/100 ml)	Barosure (mg/100 ml)	BDPT (mmHg)	f-27 (ml/min)
0 - 5 Jahre n = 65	66,86 $\pm 1,05$	77 $\pm 0,05$	124,11 $\pm 2,96$	- 1,49 $\pm 0,37$	3,49 $\pm 0,16$	15 $\pm 0,05$	12,03 $\pm 0,70$	15,72 $\pm 0,68$	11,08 $\pm 0,34$	295,57 $\pm 35,49$	231,23 $\pm 8,26$	6,17 $\pm 0,89$	16,38 $\pm 1,55$	41,79 $\pm 12,92$
6 - 10 Jahre n = 138	68,98 $\pm 0,66$	72 $\pm 0,04$	122,51 $\pm 1,62$	- 1,14 $\pm 0,25$	8,36 $\pm 0,12$	19 $\pm 0,03$	12,72 $\pm 0,50$	16,15 $\pm 0,49$	12,04 $\pm 0,28$	360,55 $\pm 54,04$	242,08 $\pm 6,96$	5,20 $\pm 0,16$	19,77 $\pm 2,06$	39,21 $\pm 4,39$
11 - 15 Jahre n = 107	68,79 $\pm 0,64$	68 $\pm 0,05$	120,38 $\pm 1,60$	- 1,49 $\pm 0,30$	13,15 $\pm 0,14$	34 $\pm 0,05$	12,71 $\pm 0,56$	16,53 $\pm 0,58$	11,70 $\pm 0,27$	276,44 $\pm 22,72$	233,22 $\pm 6,27$	5,38 $\pm 0,15$	14,30 $\pm 0,90$	25,86 $\pm 2,99$
> 16 Jahre n = 42	70,38 $\pm 1,11$	50 $\pm 0,08$	114,15 $\pm 2,56$	- 1,20 $\pm 0,61$	19,50 $\pm 0,57$	41 $\pm 0,08$	14,31 $\pm 1,12$	17,26 $\pm 1,08$	13,24 $\pm 0,62$	310,65 $\pm 43,50$	228,54 $\pm 10,85$	5,26 $\pm 0,38$	14,00 $\pm 1,18$	34,14 $\pm 6,54$

Tabelle 28 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetesdauer 0 - 5 Jahre (Glibenclamidgruppe)

n = 65

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor-insu-lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		293.2 ±6.8	292.7 ±9.2	231.1 ±8.4	212.0 ±7.8	210.6 ±8.1	196.7 ±7.8	179.4 ±7.2	181.0 ±6.0	166.1 ±7.9
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	302.4 ±7.7	303.2 ±8.5	250.5 ±8.9	239.4 ±8.6	238.3 ±8.4	222.4 ±8.1	196.6 ±7.5	188.0 ±6.9	194.9 ±9.5
	13 ^h -Wert	282.1 ±8.9	282.2 ±10.5	210.7 ±8.9	190.8 ±8.8	185.4 ±8.8	174.1 ±8.2	163.8 ±6.8	171.1 ±7.3	156.9 ±12.6
	16 ^h -Wert	328.9 ±25.9	261.9 ±28.2	219.8 ±24.8	137.8 ±10.0	163.0 ±19.2	199.3 ±23.1	160.4 ±15.6	152.7 ±18.8	-
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		20.0 ±2.5	14.0 ±2.1	6.3 ±1.4	4.7 ±1.3	3.3 ±0.7	2.1 ±0.4	1.8 ±0.5	3.0 ±0.9	0.5 ±0.5
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	11.4 ±0.8	24.9 ±1.2	28.4 ±1.3	29.1 ±1.5	31.2 ±1.6	30.9 ±1.7	31.0 ±1.7	31.1 ±1.7
	morgens	-	13.7 ±0.9	18.1 ±0.8	21.0 ±0.8	22.0 ±1.0	24.0 ±1.0	25.5 ±1.2	25.8 ±1.1	26.0 ±1.1
	abends	-	8.5 0.4	8.8 0.5	9.7 0.6	9.8 0.6	10.4 0.7	12.1 0.9	12.4 0.8	12.7 0.8

Tabelle 29 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
Diabetesdauer 6 - 10 Jahre (Glibenclamidgruppe)

n = 138

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x} + \text{SEM}$		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		288.0 ± 5.6	285.1 ± 6.1	231.6 ± 5.8	219.5 ± 5.7	209.5 ± 5.1	218.2 ± 5.4	186.1 ± 4.5	182.3 ± 3.5	184.0 ± 8.1
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	298.0 ± 6.1	294.8 ± 6.6	250.8 ± 5.6	234.6 ± 5.6	227.3 ± 5.6	233.4 ± 5.9	203.0 ± 5.2	202.4 ± 4.8	192.3 ± 6.5
	13 ^h -Wert	283.7 ± 6.2	276.1 ± 6.5	209.6 ± 6.1	208.9 ± 6.9	195.3 ± 5.8	200.4 ± 5.6	169.2 ± 4.9	165.3 ± 3.9	164.7 ± 7.9
	16 ^h -Wert	280.7 ± 13.5	264.4 ± 16.3	221.8 ± 18.8	247.6 ± 21.3	221.2 ± 17.4	223.1 ± 14.6	181.6 ± 14.5	182.9 ± 9.9	130.0 ± 0.0
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		18.1 ± 1.9	13.0 ± 1.6	6.9 ± 1.2	4.6 ± 0.7	4.5 ± 0.8	4.4 ± 0.7	2.2 ± 0.5	2.0 ± 0.5	0.5 ± 0.5
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.2 ± 0.6	24.9 ± 0.7	27.2 ± 0.9	28.4 ± 0.9	30.2 ± 1.0	34.8 ± 1.2	34.7 ± 1.2	35.1 ± 1.2
	morgens	-	13.0 ± 0.6	18.3 ± 0.5	20.6 ± 0.5	22.1 ± 0.5	23.8 ± 0.6	28.5 ± 0.7	28.7 ± 0.7	28.9 ± 0.7
	abends	-	8.6 ± 0.3	8.6 ± 0.3	9.4 ± 0.4	10.3 ± 0.5	11.1 ± 0.6	13.1 ± 0.7	12.7 ± 0.9	13.4 ± 0.8

Tabelle 30 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit
Diabetesdauer 11 - 16 Jahre (Glibenclamidgruppe)

n = 107

$\bar{x} \pm \text{SEM}$

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor- insu- lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrol- len		291.2 ± 6.7	286.5 ± 6.0	227.3 ± 6.0	213.1 ± 7.3	210.8 ± 6.0	216.6 ± 7.8	200.2 ± 5.4	188.4 ± 4.9	168.4 ± 8.5
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	295.3 ± 6.5	305.8 ± 7.1	249.9 ± 6.9	236.1 ± 7.8	229.8 ± 7.1	229.6 ± 6.4	213.1 ± 5.2	210.0 ± 5.1	187.1 ± 7.2
	13 ^h -Wert	290.8 ± 7.0	271.5 ± 6.4	204.6 ± 6.2	194.1 ± 6.6	193.0 ± 6.0	196.9 ± 9.0	180.4 ± 6.8	165.1 ± 5.3	183.5 ± 10.8
	16 ^h -Wert	286.7 ± 17.8	288.4 ± 18.1	214.4 ± 16.9	214.8 ± 18.7	180.6 ± 17.3	212.1 ± 33.0	196.8 ± 15.8	165.9 ± 13.8	271.0 ± 47.0
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		19.5 ± 2.4	16.7 ± 2.0	4.7 ± 1.0	5.0 ± 1.0	5.8 ± 1.4	6.5 ± 1.6	2.3 ± 0.6	2.7 ± 0.6	3.9 ± 1.8
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	12.2 ± 0.7	26.3 ± 0.9	27.8 ± 1.0	30.1 ± 1.2	31.1 ± 1.3	35.0 ± 1.4	35.3 ± 1.4	35.2 ± 1.4
	morgens	-	13.3 ± 0.9	18.7 ± 0.6	20.6 ± 0.7	22.6 ± 0.8	24.0 ± 0.8	28.6 ± 0.9	29.0 ± 0.9	28.9 ± 0.9
	abends	-	8.6 ± 0.3	9.1 ± 0.3	9.2 ± 0.4	9.8 ± 0.4	10.5 ± 0.5	12.4 ± 0.6	12.7 ± 0.6	12.7 ± 0.6

Tabelle 31 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Diabetesdauer > 16 Jahre (Glibenclamidgruppe)

n = 42

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor-insu-lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		296.5 ±11.3	282.8 ±14.5	242.4 ±11.1	232.0 ±9.9	218.9 ±10.8	212.1 ±9.9	192.7 ±8.4	185.3 ±7.1	210.6 ±16.8	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	302.8 ±15.7	288.0 ±13.5	246.9 ±11.7	238.4 ±10.4	231.3 ±11.4	234.5 ±11.2	206.9 ±10.6	193.7 ±7.8	211.6 ±8.9	
	13 ^h -Wert	301.4 ±10.9	284.6 ±14.8	240.3 ±11.4	226.4 ±9.8	202.6 ±9.8	197.5 ±9.2	179.6 ±8.7	176.0 ±9.8	187.0 ±17.8	
	16 ^h -Wert	284.3 ±21.1	291.9 ±24.4	218.0 ±24.6	203.8 ±27.4	202.5 ±23.6	225.5 ±22.0	192.3 ±19.8	211.0 ±23.2	178.0 ±0.0	
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		22.4 ±3.2	18.7 ±3.6	11.0 ±2.5	9.8 ±2.8	7.1 ±1.7	4.3 ±1.0	4.0 ±1.4	3.3 ±1.3	5.3 ±4.8	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	10.8 ±0.8	22.7 ±1.3	25.9 ±1.4	28.5 ±1.9	29.9 ±2.0	34.6 ±2.7	35.0 ±2.7	35.0 ±2.7	
	morgens	-	11.8 ±0.7	16.3 ±0.7	19.1 ±0.9	21.9 ±1.3	23.1 ±1.3	29.0 ±1.7	29.5 ±1.8	29.5 ±1.7	
	abends	-	8.1 ±0.4	9.0 ±0.6	9.3 ±0.7	9.7 ±0.7	10.2 ±0.9	14.6 ±1.9	14.3 ±1.9	14.3 ±1.9	

Tabelle 33 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten
ohne Retinopathie (Gesamtgruppe)

n = 370

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x} + SEM$		1	2	3	4	5	6	7	8	9
		Vor- insu- lintag	I n s u l i n t h e r a p i e							
			Erste fünf Tage					Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontroll- len		290.5 ±3.9	295.3 ±4.4	238.2 ±3.5	225.3 ±3.6	216.2 ±3.2	213.9 ±3.6	190.2 ±2.9	186.4 ±2.7	183.6 ±5.2
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h - Wert	298.4 ±4.0	304.9 ±4.5	254.7 ±3.8	244.3 ±3.8	234.4 ±3.6	232.4 ±3.7	203.9 ±3.2	199.2 ±3.0	191.7 ±3.7
	13 ^h -Wert	282.1 ±4.2	294.0 ±4.7	220.4 ±3.8	209.8 ±3.9	201.1 ±3.5	199.4 ±3.8	174.1 ±3.1	174.4 ±2.9	178.3 ±6.1
	16 ^h -Wert	272.7 ±9.9	302.6 ±8.1	231.6 ±10.8	243.0 ±11.8	215.5 ±9.2	218.0 ±10.4	189.3 ±7.2	177.8 ±6.9	190.4 ±38.1
Glucose im 24 h - Sammel- harn (g)		17.5 ±1.3	19.0 ±1.3	10.4 ±1.2	8.2 ±0.9	6.2 ±0.7	6.0 ±0.8	2.8 ±0.3	3.0 ±0.5	2.8 ±1.0
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	13.0 ±0.5	26.7 ±0.6	29.5 ±0.6	31.1 ±0.7	33.0 ±0.8	36.5 ±0.8	36.7 ±0.8	36.9 ±0.8
	morgens	-	13.4 ±0.7	19.0 ±0.4	21.5 ±0.4	23.2 ±0.4	24.9 ±0.4	29.5 ±0.5	29.9 ±0.5	30.0 ±0.5
	abends	-	9.3 ±0.3	9.6 ±0.3	10.3 ±0.3	11.0 ±0.4	11.9 ±0.4	14.0 ±0.5	13.7 ±0.5	14.1 ±0.5

Tabelle 34 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Retinopathie (Gesamtgruppe)

n = 148

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor-insu-lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		294.7 ±7.9	311.7 ±7.4	242.7 ±6.3	231.4 ±5.9	220.9 ±6.3	211.0 ±5.5	190.1 ±4.9	185.6 ±4.4	178.4 ±7.8
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	305.9 ±9.4	319.5 ±7.2	257.2 ±5.8	246.2 ±6.1	228.8 ±5.9	219.8 ±5.8	200.0 ±4.7	202.8 ±4.8	199.3 ±6.6
	13 ^h -Wert	304.7 ±8.7	315.7 ±8.1	229.1 ±7.3	219.1 ±6.0	213.3 ±6.6	199.4 ±5.4	181.5 ±5.9	164.3 ±5.0	165.7 ±8.5
	16 ^h -Wert	328.5 ±14.3	319.5 ±14.4	253.6 ±20.1	212.7 ±24.2	206.6 ±27.0	204.6 ±19.7	181.4 ±20.3	178.9 ±20.2	123.0 ±0.0
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		25.3 ±3.0	23.9 ±2.3	14.8 ±2.1	9.1 ±1.4	8.4 ±1.3	6.0 ±0.9	3.7 ±0.6	3.9 ±0.9	2.9 ±1.7
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	13.1 ±0.7	27.5 ±0.7	30.4 ±0.9	32.9 ±1.0	34.5 ±1.1	38.6 ±1.5	38.8 ±1.5	38.8 ±1.6
	morgens	-	13.6 ±1.0	18.6 ±0.5	21.3 ±0.6	23.6 ±0.6	25.3 ±0.6	30.5 ±1.0	30.8 ±1.0	30.8 ±1.0
	abends	-	9.4 ±0.3	9.7 ±0.4	10.4 ±0.4	11.1 ±0.4	11.6 ±0.5	13.2 ±0.8	13.5 ±0.8	13.5 ±0.8

Tabelle 35 : Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten ohne Retinopathie (Glibenclamidgruppe)

n = 253

$\bar{x}$ + SEM

		1	2	3	4	5	6	7	8	9
Vor-insu-lintag		I n s u l i n t h e r a p i e								
		Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		289.8 ±3.9	283.0 ±4.2	232.1 ±4.1	219.0 ±4.2	213.4 ±3.7	213.7 ±4.4	189.7 ±3.6	185.9 ±3.0	179.0 ±6.7
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	298.2 ±4.1	295.9 ±4.7	250.7 ±4.6	238.2 ±4.4	234.5 ±4.1	234.8 ±4.1	204.9 ±3.9	202.0 ±3.6	193.6 ±4.4
	13 ^h -Wert	281.3 ±4.3	273.0 ±4.5	210.4 ±4.2	203.5 ±4.6	194.1 ±4.1	193.3 ±4.7	173.0 ±3.8	172.0 ±3.3	172.5 ±7.3
	16 ^h -Wert	272.0 ±10.2	263.2 ±10.4	218.1 ±11.6	221.9 ±13.3	202.2 ±10.5	224.7 ±12.6	182.3 ±8.8	177.4 ±7.3	212.5 ±40.1
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		17.0 ±1.2	13.1 ±1.1	5.9 ±0.7	4.9 ±0.7	4.0 ±0.5	4.3 ±0.7	2.0 ±0.3	2.1 ±0.3	3.0 ±1.5
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	11.9 ±0.4	24.9 ±0.6	27.3 ±0.6	28.8 ±0.8	30.3 ±0.8	34.0 ±0.9	34.1 ±0.9	34.4 ±0.9
	morgens	-	13.1 ±0.4	18.3 ±0.4	20.7 ±0.4	22.4 ±0.5	23.9 ±0.5	28.2 ±0.6	28.6 ±0.7	28.7 ±0.6
	abends	-	8.5 ±0.2	8.9 ±0.2	9.3 ±0.3	10.0 ±0.4	10.6 ±0.4	13.2 ±0.5	13.0 ±0.6	13.5 ±0.5

Tabelle 36: Therapieverlauf und Insulinbedarf bei Patienten mit Retinopathie (Glibenclamidgruppe)

n = 85

$\bar{x}$ + SEM

$\bar{x}$ + SEM		1	2	3	4	5	6	7	8	9	
		Vor-insu-lintag	I n s u l i n t h e r a p i e								
			Erste fünf Tage						Letzte drei Tage vor Entlassung		
Mittelwert aus 9 ^h und 13 ^h Kontrollen		294.0 ±8.2	296.7 ±8.7	230.8 ±7.9	217.4 ±7.9	208.6 ±7.9	211.6 ±6.9	192.4 ±5.7	183.2 ±4.8	187.4 ±10.4	
Blutglucose (mg/dl)	9 ^h -Wert	305.3 ±9.7	309.6 ±8.3	246.1 ±7.8	231.6 ±8.1	222.2 ±8.5	220.2 ±7.9	204.7 ±6.2	200.6 ±6.0	195.7 ±8.8	
	13 ^h -Wert	302.5 ±8.8	287.4 ±9.5	217.1 ±8.7	208.5 ±8.3	197.0 ±7.8	194.5 ±7.1	177.6 ±7.1	158.8 ±6.0	180.5 ±10.4	
	16 ^h -Wert	326.5 ±16.5	299.8 ±24.0	217.0 ±24.6	181.0 ±45.9	187.0 ±35.5	188.5 ±21.9	205.8 ±33.0	189.7 ±35.8	-	
Glucose im 24 h - Sammelharn (g)		25.6 ±3.1	20.8 ±2.7	8.5 ±1.7	6.0 ±1.1	7.5 ±1.6	5.2 ±1.2	3.9 ±0.9	4.1 ±1.0	4.0 ±3.1	
Insulin (E/24 Std.)	Gesamt in 24 Std.	-	11.8 ±0.8	25.3 ±0.9	27.6 ±1.0	29.7 ±1.1	31.4 ±1.3	34.8 ±1.7	34.9 ±1.7	34.8 ±1.7	
	morgens	-	13.9 ±1.2	17.8 ±0.5	19.8 ±0.7	22.0 ±0.7	23.8 ±0.8	27.9 ±1.1	28.3 ±1.1	28.2 ±1.1	
	abends	-	8.4 ±0.3	8.8 ±0.5	9.6 ±0.4	10.1 ±0.5	10.7 ±0.7	11.9 ±0.9	12.3 ±0.9	12.3 ±0.9	

Tabelle 37:

Mittelwerte wichtiger Kenngrößen bei 353 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (Glibenclamid) in Abhängigkeit von der täglichen Insulinmenge (SSPS - Programm, $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

	Insulindosis / 24 Std.		Univariante Varianzanalyse Signifikanz von F
	$\leq 30 \text{ E (n=180)}$ 23.3 ± 0.4	$> 30 \text{ E (n=173)}$ 45.4 ± 1.0	
<u>Aufnahme</u> (vor Insulinbehandlung)			
Blutglukose (mg/dl)			
1 Std. pp. morgens	289 ± 5.3	310 ± 5.2	0.005*
1 Std. pp. mittags	270 ± 5.4	307 ± 5.0	0.0*
Harnglukose (g/24 h)	16.7 ± 1.5	22.1 ± 1.9	0.026*
Triglyzeride (mg/dl)	264 ± 19	368 ± 43	0.028*
<u>Entlassung</u>			
Blutglukose (mg/dl)			
1 Std. pp. morgens	200 ± 4.5	202 ± 3.8	0.66
1 Std. pp. mittags	165 ± 3.7	171 ± 4.3	0.29
Harnglukose (g/24 h)	2.3 ± 0.5	2.8 ± 0.5	0.54
Gewichtsänderung (%)	-1.3 ± 0.2	-1.4 ± 0.2	0.70

* $p < 0.05$

Tabelle 38:

Univariate Varianz- und Kovarianzanalyse verschiedener Variabler in Abhängigkeit vom täglichen Insulinbedarf bei 353 Patienten mit Sekundärversagen oraler Antidiabetika (SPSS - Programm)
Insulinbedarf/24 Std. $\leq$ 30 E (n=180) bzw. >30 E (n=173)

	Varianzanalyse	Kovarianzanalyse	
	Signifikanz von F	Signifikanz von F (Kovariante: Le- bensalter)	Signifikanz von F (Kovariante: Blut- zucker vor Insu- lintherapie)
Alter	0.10	-	0.82
Körpergewicht (% Idealgewicht)	0.091	0.068	0.051
Gewichtsänderung	0.70	0.63	0.61
Diabetesdauer	0.32	0.44	0.36
Triglyzeride	0.028**	0.02**	0.04**
Cholesterin	0.022**	0.02**	0.23
Blutglucose*			
1 Std. pp. morgens	0.005**	0.011**	-
1 Std. pp. mittags	0**	0.001**	-
Harnglucose/24 Std.*	0.026**	0.023**	-

* vor Insulinbehandlung

**p < 0.05

Tabelle 39:

Insulinbedarf in Abhängigkeit von der Qualität der Diabetes-einstellung bei Sekundärversagen oraler Antidiabetika (n = 353)

		Insulinbedarf (E/24 Std.)
Blutglucose (mg/dl)	≤180 ($\bar{x}$ = 148.5)	34.1
1 Std. pp. morgens	>180 ($\bar{x}$ = 226)	35.1
Univariate Varianz-analyse	Signifikanz von F	0.60
Blutglucose (mg/dl)	≤160 ($\bar{x}$ = 127)	32.9
1 Std. pp. mittags	>160 ($\bar{x}$ = 203)	34.4
Univariate Varianz-analyse	Signifikanz von F	0.36

Tabelle 40:

Blutglucose und Insulinbedarf in Abhängigkeit von der Konzentration der Serum-Triglyzeride bei Sekundärversagen einer Behandlung mit oralen Antidiabetika (Glibenclamid, n = 353; $\bar{x} \pm \text{SEM}$)

Triglyzeride mg/dl	<150 (n = 80)	150 - 200 (n = 62)	201 - 400 (n = 122)	>400 (n = 62)
Blutglucose (mg/dl) bei Vor- behandlung mit Glibenclamid	293 [*] 297 ^{**} $\pm 9.0 \pm 7.3$	300 291 $\pm 9.5 \pm 12.2$	300 279 $\pm 5.8 \pm 6.1$	296 285 $\pm 9.8 \pm 8.6$
Blutglucose (mg/dl) nach Um- stellung auf Insulin ⁺	187 176 $\pm 6.6 \pm 6.4$	191 162 $\pm 6.9 \pm 7.6$	209 166 $\pm 5.2 \pm 4.8$	210 166 $\pm 6.3 \pm 12.9$
Insulinbedarf ⁺ (E / 24 Std.)	30.2 ± 1.4	34.8 ± 2.0	35.7 ± 1.4	38.0 ± 2.0
Körpergewicht (% des Idealge- wichtes)	113 ± 1.9	118 ± 2.3	125 ± 1.7	129 ± 2.8

* 1 Std. pp. morgens; ** 1 Std. pp. abends; + Vortag der Entlassung

3.3. Besprechung der Ergebnisse

Es wurde ein Kollektiv von 544 Patienten untersucht. Hiervon waren 67 % weiblichen und 33 % männlichen Geschlechts. Das Durchschnittsalter betrug 68.7 Jahre. Das Gesamtkollektiv setzte sich bezüglich der Vortherapie aus verschiedenen Einzelgruppen zusammen. So bekam die weitaus größte Gruppe, nämlich 353 Patienten das Sulfonylharnstoffpräparat Glibenclamid vor der Insulinbehandlung (Tab. 1). Bei 144 Patienten war bei ambulant eindeutiger Indikation bereits am Aufnahmetag eine Umstellung auf Insulin erfolgt. Diese Patienten bekamen an diesem Tag keine oralen Antidiabetika mehr. Eine kleine Gruppe von 26 Patienten hatten morgens zuhause noch Glibenclamid eingenommen und bekamen abends auf Station schon Insulin gespritzt. 21 Patienten hatten vor der Insulintherapie andere Antidiabetika als Glibenclamid bekommen. Es waren dies in der Hauptsache andere Sulfonylharnstoffe ($n = 16$) oder in ganz wenigen Fällen ($n = 5$) eine Kombinationstherapie von Glibenclamid und Metformin. Die letztangeführten drei Patientengruppen wurden in einem Kollektiv von 191 Patienten zusammengefaßt; da bei ihnen unterschiedliche Vortherapien durchgeführt worden waren, konnte die Phase vor der Insulinbehandlung nicht so gut beurteilt werden, wie bei der Patientengruppe mit homogener Glibenclamidvortherapie (Tab. 1). Es wurde lediglich ein Vergleich der Grunddaten und Therapieergebnisse zwischen den Gruppen mit homogener bzw. heterogener Vortherapie in den Tabellen 1 - 4 vorgenommen. In allen folgenden Auswertungen, die sich im wesentlichen auf Grunddaten und Therapieverlauf unter Insulin beziehen, wird dann das Gesamtkollektiv der Patientengruppe mit alleiniger Glibenclamidvortherapie gegenübergestellt. Bei allen Patienten wurden folgende Grunddaten erfaßt und ausgewertet: Alter, Geschlecht, Prozent des Idealgewichtes, Gewichtsänderung während des stationären Aufenthaltes, Diabetesdauer, Retinopathie, stationäre Behandlungsdauer mit Insulin, stationäre Behandlungsdauer, Diabetesdiät, Triglyzeride, Cholesterin, Harnsäure und die Enzyme SGPT und γ -GT (Tab. 1,10,16,22,27,32). Im wesentlichen zeigten sich zwischen den Grunddaten keine großen

Unterschiede, so daß also die Gruppen in ihrer Grundstruktur vergleichbar waren. Signifikante Unterschiede waren beim Vergleich bei der bei Zunahme der Diabetesdauer wesentlich häufiger auftretenden Retinopathie feststellbar: Bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 3.3 ± 0.1 Jahren ($\bar{x} \pm \text{SEM}$) beim Gesamtkollektiv (Glibenclamidgruppe: 3.5 ± 0.2 Jahre) waren 17 % (bzw. 15 %) an Retinopathie erkrankt; während die Erkrankungshäufigkeit mit zunehmender Diabetesdauer anstieg, waren bei einer Diabetesdauer von 19.8 ± 0.4 Jahren (19.5 ± 0.6 Jahren) bereits 49 % (41 %) der Patienten an einer Retinopathie erkrankt (Tab. 22, 27). Ebenso lag eine Signifikanz der Triglyzeridwerte zwischen Ideal- und stark Übergewichtigen vor, wie weiter unten genauer beschrieben wird.

Im Durchschnitt waren die Patienten übergewichtig; sie wogen bei stationärer Aufnahme 119 ± 0.9 % des Idealgewichtes ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Um genauer differenzieren zu können, wurden die Patienten in fünf Gruppen eingeteilt (Tab. 10,16): Bezogen auf das Idealgewicht wogen 191 Patienten 109 % oder weniger (Glibenclamidgruppe: $n=100$), 144 Patienten ($n = 99$) lagen zwischen 110 bis 120 %, 84 Patienten ($n = 62$) zwischen 121 bis 130 %, 50 Patienten ($n = 39$) zwischen 131 bis 140 % und 70 Patienten ($n = 52$) über 141 % des Idealgewichtes. Bei den Grunddaten dieser verschiedenen Gewichtsklassen zeigten sich lediglich signifikante Unterschiede zwischen den Triglyzeridwerten: Bei den Idealgewichtigen waren die Triglyzeridwerte im Mittel 215 ± 12.2 mg/dl (Glibenclamidpatienten: 221 ± 17.1 mg/dl), während sie bei den stark Übergewichtigen mit 427 ± 101.4 mg/dl (459 ± 130.8 mg/dl) fast doppelt so hoch lagen. Bei den übrigen Grunddaten wie z.B. Cholesterin, leberspezifische Enzymaktivitäten oder stationärer Behandlungsdauer mit Insulin waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar. Beim Gesamtkollektiv betrugen die Triglyzeridwerte im Serum bei Aufnahme im Mittel 301 mg/dl, bei der Glibenclamidgruppe 317 mg/dl (Tab. 1). Die Cholesterinwerte bewegten sich im Mittel bei 233 mg/dl (Gesamtgruppe) bzw. 236 mg/dl (Glibenclamidgruppe).

Die stationäre Behandlung mit Insulin, die nahezu der gesamten Verweildauer in der Klinik entsprach, war, wohl aus Gründen der Multimorbidität des älteren Patientengutes, erheblichen indivi-

duellen Schwankungen unterworfen (Tab. 1, Abb. 1). Vom Beginn der Insulintherapie an gerechnet verweilten die Patienten der Gesamtgruppe im Durchschnitt $13,6 \pm 6,2$ Tage (Glibenclamidgruppe: $12,8 \pm 6,0$ Tage) in stationärer Behandlung, während das Mittel des Gesamtaufenthaltes bei $15,9 \pm 6,1$ Tagen ($16,3 \pm 6,2$ Tage) nur unwesentlich höher lag. Der weitaus größte Anteil der 544 Patienten, nämlich 82 % wurden mindestens 10 Tage und nur 18 % 25 Tage und länger in der Klinik mit Insulin behandelt (Abb. 1). Praktisch identische Verhältnisse fanden sich bei den Glibenclamidpatienten. Selbstverständlich war auch die Vorbehandlung mit dem oralen Antidiabetikum -also zumeist mit Glibenclamid- unterschiedlich lang. So wurde etwa die Hälfte der Patienten drei Tage und länger vor der Insulintherapie stationär mit Tabletten und Diät behandelt.

Während des stationären Aufenthaltes wurden alle Patienten neben der medikamentösen Therapie immer auch diätetisch behandelt. Sie erhielten durchschnittlich 12,5 BE ($\hat{=}$ 150 g Kohlenhydrate) sowie die entsprechende Menge Fett und Eiweiß (Tab. 1). Es zeigte sich, daß es bei einer Ernährung mit etwa 1400 kcal lediglich zu einer geringen Gewichtsveränderung kam. Beim Gesamtkollektiv war eine mittlere Gewichtsreduktion von 0,86 % (Glibenclamidgruppe: 1,3 %) zu beobachten, das entspricht einer Abnahme von nur 1,3 kg (1,6 kg) in einem Zeitraum von 15,9 (16,3) Tagen. Ein Grund dafür ist zum Teil wohl in der mangelnden Bewegung während des stationären Aufenthaltes zu sehen.

Die durchschnittliche Diabetesdauer betrug $10,5 \pm 0,2$ Jahre beim Gesamtkollektiv (Glibenclamidgruppe: $10,2 \pm 0,3$ Jahre). 99 bzw. 65 Patienten (18,2 bzw. 18,4 %) waren nach 5 oder weniger Jahren bereits zu Sekundärversagern geworden (Tab. 22, 27). Die zahlenmäßig jeweils größte Gruppe von 207 bzw. 138 Patienten (38 bzw. 25 %) war zwischen 6 bis 10 Jahren am Diabetes mellitus erkrankt, bevor auf Insulin umgestellt werden mußte. Bei 154 bzw. 107 Patienten (28 bzw. 30 %) wurde nach 11 bis 15 Jahren und bei 81 bzw. 42 Patienten (16 bzw. 12 %) schließlich nach 16 und mehr Jahren die Umstellung auf Insulin notwendig. Signifikante Unterschiede

zwischen den Festdaten der nach unterschiedlicher Diabetesdauer eingeteilten Gruppen bestanden nicht.

Bei 148 Patienten der Gesamtgruppe (85 Patienten der Glibenclamidgruppe) war eine Retinopathia diabetica nachweisbar, das entspricht einem Anteil von 29 % (25 %). Bei 370 Patienten (253 Pat.) fanden sich keine Zeichen für eine solche Erkrankung. Bei 26 Patienten war keine Untersuchung erfolgt (Tab. 1,22).

In die Tabellen über die Grunddaten mitaufgenommen wurden die Werte der Leberenzyme Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) und γ -Glutamyltransferase (γ -GT). Die GPT lag im Durchschnitt bei der Gesamtgruppe und bei der Glibenclamidgruppe bei 17 U/l (Normalwert bis 24 U/l). Die mittleren Enzymaktivitäten der γ -Glutamyltransferase (γ -GT) waren mit 38 U/l mäßig erhöht (Normalwert bis 28 U/l) (Tab. 1,5,10,16,22,27,32). Signifikante Unterschiede der Leberenzyme bei den einzelnen Gruppen waren nicht feststellbar (Tab. 1); auch bei den verschiedenen Gewichtsklassen wie auch bei den unterschiedlichen Diabetesdauern fanden sich keine signifikant unterschiedlichen Werte (Tab. 10, 16, 22, 27). In sämtlichen Tabellen der Grunddaten wurden auch die Harnsäurewerte im Serum erfaßt. Es zeigten sich hierbei bei keiner der besprochenen Gruppen pathologische oder signifikant unterschiedliche Konzentrationen (Tab. 1, 5, 10, 16, 22, 27, 32).

Um die einzelnen Therapieverläufe und metabolischen Änderungen vergleichen zu können, wurde in den entsprechenden Tabellen folgende Normierung getroffen: Es wurde als Ausgangswert der Stoffwechselsituation der Tag 1, der Tag vor Umstellung auf Insulin, aufgezeigt. Tag 2 mit einschließlich Tag 6 geben die Stoffwechsel-lage während der ersten fünf Tage der alleinigen Insulintherapie wieder. Die Tage 7 mit 9 bezeichnen schließlich die letzten drei Tage vor Entlassung und geben ein Bild über den Erfolg stationären Insulintherapie (Abb. 4-6, Tab. 2-4, 6-9, 11-15, 17-21, 23-26, 28-31, 33-36).

Der Blutglucosemittelwert aus zwei Kontrollen (1 Stunde postprandial morgens und mittags) betrug am Tag vor der Umstellung auf Insulin im Gesamtkollektiv 292 ± 3.4 mg/dl. Bei den Patienten mit Glibenclamidtherapie war der Mittelwert mit 291 ± 3.5 mg/dl praktisch der gleiche wie bei der Gesamtgruppe (Abb. 4, Tab. 2, 3).

Die 16-Uhr-Werte wurden bei der Ermittlung dieses Blutglucose-mittelwertes nicht berücksichtigt, da sie nur bei gut einem Drittel der Patienten bestimmt worden waren. Etwas mehr differieren die anfänglichen Blutglucosewerte bei den einzelnen Untergruppen wie z.B. bei den verschiedenen Gewichtsgruppen: Bei idealgewichtigen Patienten waren die Blutzuckerausgangswerte etwa um 5 % niedriger als bei den stark Übergewichtigen (Tab. 11 -15, 17 -21). Insgesamt zeigten sich aber keine signifikanten gewichtsabhängigen Unterschiede der Blutglucoseausgangswerte.

Nach Insulinzufuhr zeigten die Ergebnisse den bekannten Insulin-effekt mit rascher Besserung der Glucosekonzentration und dem Rückgang der Glucosurie. Im Gesamtkollektiv fielen die mittleren Blutglucosekonzentrationen vom Beginn der Insulinbehandlung an in den ersten fünf Tagen um durchschnittlich 86 mg/dl, im Kollektiv mit Glibenclamidvortherapie um 73 mg/dl ab. (Abb.4, Tab.2,3). Die Blutglucosemittelwerte waren einen Tag vor Entlassung bei der Gesamtgruppe 183 mg/dl und bei der Glibenclamidgruppe 185 mg/dl. Ein ähnlich günstiges Verhalten zeigte die täglich in einer oder mehreren Teilfraktionen bestimmte Harnglucoseausscheidung im Gesamtkollektiv (Abb. 4, Tab. 2,3). Vor der Umstellung auf Insulin fanden sich durchschnittlich 20 g Glucose im 24-Stunden-Sammelharn; nach 5-tägiger Insulinbehandlung waren nur noch 6 g und am Vortag der Entlassung nur noch 3 g Glucose im Sammelharn festgestellt worden. Die Zuckerausscheidung der Patienten mit Glibenclamidvortherapie war im Vergleich zum Gesamtkollektiv nicht signifikant verschieden (Tab. 2 und 3).

Bei einem mittleren Insulinbedarf von täglich 37 ± 0.7 E bei der Gesamtgruppe (Glibenclamidpatienten 34 ± 0.8 E) betrugen die Blutglucosewerte bei Entlassung um 200 mg/dl morgens und um 170 mg/dl mittags, die Harnglucose im 24-Stunden-Sammelharn war auf durchschnittlich 3 g zurückgegangen (Abb. 4, Tab. 2,3). Schlüsselt man nun den täglichen Insulinbedarf weiter auf, so findet man, daß bei der Gesamtgruppe 0.7 %, das entspricht 4 Patienten (Glibenclamidgruppe: 1.1 % $\hat{=}$ 4 Pat.) 10 E oder weniger Insulin bei Entlassung aus der stationären Behandlung benötigten, 12.8 % (15.5 %), also 70 Patienten (55 Pat.) 11 - 20 E, 30.3 %

(34.2 %), also 165 Patienten (121 Pat.) 21 - 30 E, 24.3 % (24.3 %) also 132 Patienten (86 Pat.) 31 - 40 E, 12.8 % (11.4 %), also 70 Patienten (40 Pat.) 41 - 50 E, 11.2 % (8.2 %), also 61 Patienten (29 Pat.) 51 - 60 E, 3.3 % (2.3 %), also 18 Patienten (8 Pat.) 61 - 70 E, 2.3 % (1.8 %), also 12 Patienten (6 Pat.) 71 - 80 E, 1.4 % (1.2 %), also 6 Patienten (4 Pat.) 81 - 90 E und 1 % (5 Patienten) mehr als 90 E Insulin verbrauchten. Wie aus Abbildung 3 sowie aus der obigen Beschreibung (Angaben in Klammern) hervorgeht, fand sich eine ähnliche Aufteilung bei der Patientengruppe mit alleiniger Glibenclamidvorthherapie, der Median dieser Gruppe lag bei etwa 34 E Insulin (Abb. 2 und 3).

Beim Vergleich der Patientengruppen, die täglich eine bzw. zwei Insulingaben benötigten, war zunächst festzustellen, daß vom Gesamtkollektiv 265 Patienten, also 48.5 % mit einer Insulingabe pro Tag auskamen und mit einem Insulinbedarf von etwa 27 E gut einstellbar waren, während 279 Patienten, das sind 51.5 % zwei Insulininjektionen täglich benötigten und mit etwa 47 E einen durchschnittlich um 20 E höheren Insulinbedarf hatten (Tab. 6,7). Bei der Patientengruppe mit einheitlicher Glibenclamidvorthherapie kamen 195 Patienten (etwa 55 %) mit einer Insulininjektion mit der Dosis von durchschnittlich 26 E aus, während 158 Patienten (45 %) nur mit zwei Injektionen einstellbar waren. Bei diesen Patienten wurde eine mittlere Insulinmenge von 44 E, also 18 E mehr benötigt (Tab. 8, 9). Beim Vergleich der Grunddaten der Patienten mit einer bzw. zwei täglichen Insulininjektionen waren sowohl bei der Gesamtgruppe wie auch bei den mit Glibenclamid behandelten Patienten keine wesentlichen Unterschiede festzustellen. Lediglich die Triglyzeridkonzentrationen waren bei den Patienten mit zwei Insulininjektionen im Vergleich zu den Patienten mit einer täglichen Injektion deutlich höher; allerdings waren diese Werte nicht signifikant unterschiedlich. So hatten Patienten mit einer Injektion mittlere Triglyzeridwerte von 262.3 ± 14.8 mg/dl (Glibenclamidgruppe: 277.4 ± 18.7 mg/dl), die Patienten mit zwei Injektionen Werte um 338.3 ± 29.8 mg/dl (Glibenclamidpatienten: 365.1 ± 47.6 mg/dl) (Tab. 5). Gewichtsmäßig unterschieden sich

die Patienten mit einer bzw. zwei Insulininjektionen nur unwesentlich. Blutglucosewerte sowie Harnglucoseausscheidung lagen während der ganzen Dauer der stationären Behandlung höher in den Gruppen mit zwei Insulininjektionen. So war der Blutglucosemittelwert vor Umstellung auf Insulin bei den Gruppen mit einer Insulingabe bei etwa 280 mg/dl (sowohl bei der Gesamtgruppe wie auch bei der Glibenclamidgruppe), während der analoge Wert bei den Gruppen mit zwei Insulininjektionen bei 305 mg/dl lag (Tab. 6 - 9). Am Tag vor der Entlassung war der Blutglucosemittelwert bei den Patienten mit einer Injektion 182 mg/dl und bei den Patienten mit zwei Injektionen 187 mg/dl (Gesamtgruppe, wobei beide Werte bei beiden Vergleichsgruppen identisch waren). (Abb.5) Die Harnglucoseausscheidung betrug bei Patienten mit einer täglichen Insulininjektion vor der Insulinumstellung im Gesamtkollektiv durchschnittlich 19 g pro Tag (Glibenclamidgruppe: 17 g) und identisch bei Gesamt- und Glibenclamidgruppe vor Entlassung 2 g täglich (Tab. 6,8). In den nach den Körpergewichten gebildeten einzelnen Gruppen zeigte sich, daß bei den Idealgewichtigen das Verhältnis Männer/Frauen 1:1 betrug (Glibenclamidgruppe: Frauen 56 %, Männer 44 %). Der Prozentanteil der Frauen nahm mit ansteigendem Gewicht kontinuierlich zu und setzte sich bei den stark Übergewichtigen Patienten zu 87 % aus Frauen und nur zu 13 % aus Männern zusammen (Glibenclamidgruppe: 90 % Frauen, 10 % Männer) (Tab. 10, 16). In der Gesamtgruppe der Idealgewichtigen (durchschnittliches Lebensalter 69 Jahre) war die Dauer des manifesten Diabetes vor dem Sekundärversagen mit 11 Jahren am längsten, während sie bei den stark Übergewichtigen mit ca. 9 Jahren am kürzesten war (Tab. 10). Praktisch identische Verhältnisse fanden sich bei den Glibenclamidpatienten (Tab.16). Signifikante Unterschiede waren bei den Triglyzeridwerten feststellbar: Bei den Idealgewichtigen waren die Triglyzeride mit 215 mg/dl (Glibenclamidgruppe: 221 mg/dl) nur gering pathologisch, während bei den stark Übergewichtigen die entsprechenden Werte fast doppelt so hoch waren (Gesamtgruppe: 427 mg/dl, Glibenclamidgruppe: 459 mg/dl). Bei den dazwischen liegenden Gewichtsklassen stiegen Triglyzeridkonzentrationen und Körpergewicht proportional

an. Weitere signifikante Unterschiede anderer Stoffwechselfparameter wie z.B. des Cholesterins waren nicht zu beobachten (Tab. 10, 16). Selbstverständlich bestand auch ein Mehrbedarf an Insulin bei den Übergewichtigen im Vergleich zu Normalgewichtigen. So benötigten die Normalgewichtigen bei Entlassung aus stationärer Behandlung im Durchschnitt 35 E (Glibenclamidpatienten 32 E), die Patienten mit 110 - 120 % Übergewicht 37 E (33 E), die Patienten mit 121 - 130 % Übergewicht 38 E (37 E), die Patienten mit 131 - 140 % Übergewicht 40 E (37 E) und die stark Übergewichtigen Patienten mit über 141 % Übergewicht im Durchschnitt ebenfalls 40 E (37 E) Insulin. Vielleicht spielt hier bei den deutlich Übergewichtigen die unter der Reduktionsdiät beobachtete Gewichtsreduktion von etwa 1.5 bis 4 kg bereits eine wesentliche Rolle (Tab. 11 - 15, 17 - 21). In den nach dem Körpergewicht gebildeten einzelnen Gruppen war das Verhalten der Blutglucosekonzentrationen sehr ähnlich. Die metabolische Ausgangslage war bei allen Patienten etwa die gleiche. Der Blutglucosemittelwert am Tag vor der Umstellung auf Insulin lag sowohl bei der Gesamtgruppe wie auch bei der Glibenclamidgruppe in allen Gewichtsklassen bei 290 mg/dl. Signifikante Unterschiede waren weder bei den metabolischen Veränderungen noch bei den einzelnen Therapieverläufen feststellbar (Tab. 11 - 15, 17 - 21).

Auch die Aufteilung unter Berücksichtigung der Diabetesdauer in 5-Jahres-Intervallen ergab keine unterschiedlichen Trends (Tab. 22-26, 27 - 31). Die Patienten mit kürzerer Dauer des manifesten Diabetes (weniger als 5 Jahre) verbrauchten im Durchschnitt 5 E Insulin pro Tag weniger, außerdem war das Therapieergebnis günstiger. Die mittleren Blutglucosewerte vor Entlassung waren etwa um 45 mg/dl niedriger als bei den Patienten mit einer Diabetesdauer von über 16 Jahren. Es zeigten sich jedoch auch hier weder in der metabolischen Ausgangssituation noch am therapeutischen Ergebnis noch bei den Grunddaten signifikante Unterschiede. Ebenso waren in den beiden Kollektiven ohne bzw. mit nachweisbarer Retinopathia diabetica das Verhalten von Blutglucose, Harnzuckerausscheidung und Insulinbedarf sehr ähnlich (Abb. 6, Tab. 32 - 36).

Bezüglich der Grunddaten war bei beiden Patientengruppen das Gewichtsverhalten annähernd gleich. Die Triglyzeridkonzentrationen waren bei den Patienten ohne Retinopathie mit durchschnittlich 319 mg/dl (Glibenclamidgruppe: 342 mg/dl) höher wie bei den Patienten mit Retinopathie. Außerdem war, wie zu erwarten, die Diabetesdauer in dem Kollektiv mit Retinopathie mit 12.5 Jahren (Glibenclamidgruppe: 12.4 Jahre) im Mittel um ca. drei Jahre länger als bei der Gruppe ohne Retinopathie (Gesamtgruppe: 9.6, Glibenclamidgruppe: 9.5 Jahre). Allerdings waren die Unterschiede weder bei den Triglyzeridkonzentrationen noch bei den Diabetesdauern signifikant. Die Geschlechtsverteilung lag mit 68 % Frauen bei beiden Gruppen gleich und entsprach damit fast exakt dem Prozentanteil der Frauen im Gesamtkollektiv (Tab. 32, Tab. 1).

Zur weiteren Aufschlüsselung der Patientendaten wurden weitere statistische Analysen wie univariate Varianzanalysen und Multivarianzanalysen vorgenommen (Tab. 37,38). Es wurde dazu die Patientengruppe mit homogener Glibenclamidvorthherapie (n = 353) in zwei Gruppen je nach dem täglichen Insulinverbrauch aufgeteilt. Hiervon bekamen 180 Patienten bis zu 30 E Insulin täglich gespritzt (mittlerer Verbrauch 23.3 E), während 173 Patienten mehr als 30 E benötigten (mittlerer Verbrauch 45.4 E). Die Insulinmenge von 30 E wurde deshalb als Trennkriterium gewählt, da sie dem Median der Gesamtgruppe (30.3 E bei n = 544) entsprach. Es zeigte sich, daß vor Umstellung auf Insulin die Blutzuckerstoffwechsellage gemessen an den Blutzuckerwerten morgens und mittags sowie der Harnglucoseausscheidung bei den Patienten mit ≤ 30 E Insulinverbrauch signifikant verschieden war im Vergleich zu den Patienten mit einem täglichen Insulinbedarf über 30 E (Tab. 37). Auch die Triglyzeride waren bei der Patientengruppe mit geringerem Insulinbedarf mit 264 ± 19.0 mg/dl signifikant unterschiedlich ($p < 0.05$) im Vergleich zu 368 ± 43.1 mg/dl bei der mit mehr Insulin therapierten Patientengruppe. Bei Entlassung war die Stoffwechselsituation beider Patientengruppen praktisch gleich gut kompensiert;

die postprandialen Blutglucosewerte lagen morgens bei 200 ± 4.5 mg/dl und mittags bei 170 ± 4.3 mg/dl, die Harnglucosewerte bei 2.5 ± 0.5 g / 24-Stunden-Sammelharn. Auch die Gewichtsänderung war mit einer Abnahme von 1.3 ± 0.2 kg (≤ 30 E) bzw. 1.4 ± 0.2 kg (> 30 E) nahezu identisch. Es waren also weder bei den Entlassungsstoffwechselparametern noch bei der Gewichtsänderung signifikante Unterschiede festzustellen (Tab. 37). Eine weitere statistische Untersuchung wurde bei den Grunddaten mittels univarianter Varianz- und Kovarianzanalyse verschiedener Variabler wiederum in Abhängigkeit vom täglichen Insulinbedarf (≤ 30 E bzw. > 30 E pro Tag) bei den 353 Glibenclamidpatienten mit Sekundärversagen untersucht (Tab. 38). Mit Hilfe der Varianzanalyse wurden bei Vergleich der Grunddaten bei stationärer Aufnahme (Alter, Gewicht, Gewichtsänderung, Diabetesdauer, Triglyzeridwert, Cholesterinwert, Blutglucosewerte morgens und mittags, Harnglucosewert) signifikante Unterschiede bei den Blutzuckerwerten, dem Harnglucosewert sowie den Triglyzerid- und Cholesterinkonzentrationen gefunden. Wird das Lebensalter als Kovariante herausgenommen und alle übrigen Parameter auf Signifikanz untersucht, so zeigten ebenfalls die Blutglucosestoffwechselparameter, Triglyzeride und Cholesterin bei der Ausgangssituation signifikante Unterschiede. Faßt man alle nicht signifikanten Größen wie Alter, Körpergewicht, Gewichtsänderung und Serumcholesterin als Gruppe zusammen und versucht eine Multivarianzanalyse, so ergeben sich wiederum signifikante Unterschiede bei den Triglyzeriden, Blutzucker- und Harnzuckerwerten. Werden Blutglucose- und Harnglucoseausgangswerte zu einer Gruppe zusammengefaßt und alle übrigen Parameter auf Signifikanzen untersucht, so zeigten sich lediglich bei den Triglyzeridwerten signifikante Unterschiede (Tab. 38). Es wird hiermit auch das Ergebnis bestätigt, daß durch die initialen Blutglucosewerte, die Harnzuckerausscheidung sowie die Konzentration der Serumtriglyzeride allein eine Aussage über den späteren Insulinbedarf gemacht werden kann (5).

4. DISKUSSION

Obwohl das Problem des Spät- oder Sekundärversagens immer wieder in Praxis und Klinik vorkommt, sind in der Literatur bisher nur wenige Studien an größeren Patientenkollektiven mit Sekundärversagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika sowie über Therapieverläufe und Behandlungsergebnisse nach Umstellung auf Insulin zu finden. Die eigentlichen Ursachen dieses Spätversagens sind noch nicht geklärt (12).

Schon bald nach Einführung der Sulfonylharnstoffe in der Diabetes-therapie hat Schöffling 1971 auf die zeitliche Begrenzung der therapeutischen Anwendbarkeit hingewiesen (37). Es wurde damals im Rahmen einer Studie an einem großen untersuchten Patientenkollektiv (anfänglich etwa 1200 Pat.) über einen Zeitraum von 5 Jahren eine mittlere jährliche Versagerquote von knapp 8 % gefunden. Die Weiterführung dieser Beobachtungen haben gezeigt, daß nach einem Zeitraum von ca. 10 Jahren mit einer Versagerquote um 80 % und nach mehr als 15 Jahren von nahezu 100 % zu rechnen ist. Auf charakteristische Merkmale dieser Diabetiker wie z.B. Alter, Geschlecht, Gewichtsproblematik sowie verschiedene Stoffwechselfparameter wurde in dieser Studie nicht näher eingegangen. Es wurde lediglich eine Unterscheidung nach den verschiedenen angewandten Sulfonylharnstoffpräparaten getroffen. Wichtigstes Ergebnis war die Ermittlung der Quote der Sekundärversager aus allen Sulfonylharnstoffpräparaten von etwa 10 - 15 % pro Jahr beträgt (37).

Nach einigen Jahren (1977) wurde dann mit Hilfe einer retrospektiven Studie über mehr als 900 Patienten das Problem des Sekundärversagens wieder aufgegriffen (21). Genauer untersucht wurde bei diesen Patienten das Diabetesmanifestationsalter sowie die Behandlungsdauer mit Sulfonylharnstoffpräparaten; außerdem wurden die Patienten in verschiedene Gewichtsklassen unterteilt: Normalgewichtige Patienten wurden mit gering Übergewichtigen und stark adipösen Patienten verglichen. Als Kriterien des Sekundärversagens wurden deutlich erhöhte Blutzuckerwerte um und über 300 mg/dl und außerdem eine Glucosurie von über 15 g/die bei

maximaler Dosis von oralen Antidiabetika angesehen. Eine Acetonurie war bei weniger als 5 % der Patienten festgestellt worden. Es zeigte sich, daß das Sekundärversagen in der vorliegenden Studie alle Sulfonylharnstoffpräparate im gleichen Umfang betraf, eine Umstellung von Sekundärversagern einer Therapie mit "milderen Antidiabetika" auf potentere Sulfonylharnstoffe wurde daher als wenig erfolgversprechend angesehen. Ein auslösender Hauptfaktor für das Sekundärversagen wurde im Übergewicht und somit in einer Überforderung der Beta-Zellen des Pankreas gesehen.

Eine ähnliche Studie wurde 1983 an 59 Typ-II-Diabetikern unter Glibenclamidtherapie vorgenommen (22). Auch hierbei wurden die Patienten in drei Gruppen entsprechend dem Übergewicht unterteilt; weitere für die Patienten charakteristische Festdaten wurden nicht diskutiert. Jeweils die Hälfte einer jeden Gruppe wurde mit Glibenclamid und Diät bzw. mit Placebo und Diät behandelt. In den ersten Tagen des stationären Aufenthaltes zeigte sich bei allen Gruppen eine durch die optimale Diabetesdiät bedingte Verbesserung der Stoffwechsellage. Nach Absetzen sowohl der Glibenclamid- wie auch der Placebomedikation wurde eine deutliche Verschlechterung der Stoffwechsellage am stärksten bei den gering Übergewichtigen festgestellt, bei den stark Adipösen war lediglich eine leichte Verschlechterung der Stoffwechsellage zu finden, die nach einigen Tagen sogar reversibel war. Als Ergebnis dieser Studie wurde festgehalten, daß unter optimaler Diabetesdiät eine Sulfonylharnstofftherapie dann sinnvoll ist, wenn bei dem Patienten der Diabetes noch nicht lange besteht, die Stoffwechselstörung gering ausgeprägt ist und kein zu hohes Übergewicht vorliegt. Als Diätersatz können Sulfonylharnstoffe wie Glibenclamid nicht angewendet werden, da die Stoffwechselwirksamkeit der Diät den geringen Pharmakoneffekt bei stark Übergewichtigen um ein Vielfaches übertrifft.

In zwei weiteren Studien wurde die Fragestellung aufgegriffen, wann der noch stabile Altersdiabetiker auf Insulin umgestellt werden soll und welche Vor- bzw. Nachteile eine Insulintherapie bei älteren Diabetikern mit asymptomatischer Hyperglykämie hat. (46, 50). Es wurden bei den hier untersuchten 11 bzw. 29 Patien-

ten in sehr ähnlicher Weise folgende Grunddaten berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Gewicht (Abweichung vom Idealgewicht) vor und nach Umstellung auf Insulin, diabetische Folgekrankheiten wie Neuropathie, Angiopathie und Retinopathie, Acetonurie, Hypoglykämie vor und nach Umstellung auf Insulin und Einhaltung der Diabetesdiät. Das Durchschnittsalter betrug 70.2 bzw. 69.1 Jahre. Bei über 80 % der Patienten lagen bereits diabetische Folgeerkrankungen und bei 20 % eine Acetonurie unter der Tablettentherapie vor. Bei allen Patienten lagen die Nüchternblutzucker über 200 mg/dl; eine Glukosurie wurde bei zwei Drittel der Patienten beobachtet. Unter Insulinbehandlung besserten sich die Blutzuckerwerte nüchtern und postprandial, außerdem war bei fast allen Patienten (über 95 %) eine deutliche Steigerung des subjektiven Befindens feststellbar; Muskelschwäche, ziehende Schmerzen an den unteren Extremitäten, verminderte Leistungsfähigkeit und Schwindel waren verschwunden.

Im Rahmen einer erst kürzlich veröffentlichten Studie (10) wurden Insulinsekretion und immungenetische Marker wie HLA-Typen bei Typ-II-Diabetikern mit Versagen einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen bzw. einer Kombinationstherapie von Sulfonylharnstoffen und Metformin untersucht. Als charakteristische Festdaten wurden bei allen Patienten Alter, Geschlecht, Abweichung vom Idealgewicht und Diabetesdauer aufgeführt. Von den 20 Patienten waren 80 % Frauen, das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre, die Diabetesdauer lag bei 9.5 Jahren. Bei über 90 % der Patienten war ein Übergewicht (im Mittel von 116 % des Idealgewichtes) feststellbar. Sowohl Insulin- wie auch C-Peptid-Werte waren bei nüchternen Patienten im Normbereich. Bei Stimulation mit Glucagon stiegen bei 15 Patienten die C-Peptidkonzentrationen deutlich an. Aufgrund der HLA-Typisierung konnten in Gegensatz zu Patienten mit Typ-I-Diabetes keine für das Spätversagen charakteristische immungenetische Marker festgestellt werden. Anhand mehrerer Studien wurde eine Glibenclamid-Insulin-Kombinationstherapie beim Sekundärversagen einer alleinigen Sulfonylharnstofftherapie diskutiert (3, 4, 15). So wurde z.B. in einer randomisierten Doppelblindstudie an 97 Patienten gezeigt, daß bei Sekundärversagen der Glibenclamidtherapie die Belassung von

Glibenclamid unter Kombination mit Insulin zu einer signifikant niedrigeren Insulindosis im Vergleich mit Plazebo führt und die Diabeteseinstellung mit der Kombination von Glibenclamid und Insulin gegenüber Plazebo signifikant besser war (15). Bei diesen Patienten war ein Durchschnittsalter von 70.3 Jahren, ein Übergewicht von 106 % des Idealgewichtes und eine Diabetesdauer von etwa 9 Jahren festzustellen.

Wie aus der angegebenen Literatur hervorgeht, wurde das Problem des Spät- oder Sekundärversagens unter verschiedenen Aspekten diskutiert. In dieser Untersuchung wurde erstmals ein sehr großes Patientengut erfaßt, bei dem eine alleinige Behandlung mit oralen Antidiabetika und Diät nicht mehr erfolgreich war. Bei der Mehrzahl der hier erfassten Patienten war eine Beurteilung der Ausgangssituation sehr gut möglich, da sie nur mit einem Sulfonylharnstoff, nämlich Glibenclamid und Diät behandelt worden waren. Als für das Sekundärversagen einer Therapie mit oralen Antidiabetika charakteristische Kriterien galten erhöhte Blutglucosekonzentrationen um 250 bis 300 mg/dl sowie eine deutliche Glucosurie. In der folgenden Diskussion soll nur die Gruppe mit einheitlicher Glibenclamidtherapie besprochen werden, da sich die Grunddaten und Therapieverläufe von Patienten mit homogener ($n = 353$) und heterogener ($n = 191$) Vorbehandlung nicht signifikant unterscheiden (Tab. 1). Bei der mehr oder weniger langen stationären Vorbehandlung mit Glibenclamid bei 353 Patienten war eine Aussage über die Stoffwechselsituation vor Umstellung auf Insulin möglich (Tab. 3). Die Zeitdauer, die benötigt wurde, um die Patienten nach Absetzen der oralen Antidiabetika auf Insulin einzustellen, betrug im Mittel 13 Tage (Tab. 1). Die stationäre Behandlung mit Insulin, die einem wesentlichen Teil der Verweildauer in der Klinik entspricht (Tab. 1), ist, wohl aus Gründen der Multimorbidität des älteren Patientengutes, erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen. So wurden z.B. 82 % der Patienten zumindest 10 Tage und 18 % zumindest 20 Tage in der Klinik mit Insulin behandelt (Abb. 1). Diese Prozentanteile gelten sowohl für die Gesamtgruppe ($n = 544$) wie

auch für die Patientengruppe, die zunächst die Maximaldosis von Glibenclamid (15 mg täglich) erhalten hatte (n = 353). Selbstverständlich war auch die Vorbehandlung mit dem oralen Antidiabetikum unterschiedlich lang. So wurden etwa die Hälfte der 353 Patienten 3 Tage und länger vor Beginn der Insulintherapie mit Tabletten und Diät behandelt.

Die postprandialen Blutglucosekonzentrationen und die Harnglucoseausscheidung am letzten Behandlungstag vor der Umstellung auf Insulin lagen konstant bei etwa 300 mg/dl. Im Harn wurden in 24 Stunden etwa 20 g an Glucose ausgeschieden (Abb.4, Tab. 3). Um eine statistische Auswertung möglich zu machen, war es wegen der aufgezeigten unterschiedlichen stationären Verweildauer notwendig, eine gewisse Normierung einzuführen. Es wurden daher immer nur die ersten 5 Tage und die letzten drei Tage der Insulinbehandlung ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten den bekannten Insulineffekt mit rascher Besserung der Blutglucosekonzentrationen und dem Rückgang der Glukosurie (Abb.4). Bei einem mittleren Insulinbedarf von 34 E täglich betragen die Blutglucosewerte bei Entlassung um 200 mg/dl morgens und 160 - 170mg/dl mittags (Tab. 3). Schlüsselt man nun den täglichen Insulinbedarf weiter auf, so zeigt sich, daß nahezu 60 % der Patienten 20 - 40 E Insulin pro Tag benötigten. Jeweils 15 - 20 % konnten mit weniger als 20 E bzw. 40 - 60 E pro Tag eingestellt werden. Der Median der Gesamtgruppe lag bei etwa 30 E, der Median der Glibenclamidgruppe bei etwa 34 E Insulin (Abb. 2, 3).

Ziel der Umstellung von Patienten mit Sekundärversagen auf Insulin ist die Verbesserung der Stoffwechselsituation. Daneben wird das exogen zugeführte Insulin als zusätzliche Ursache einer Hyperinsulinämie im Hinblick auf ein möglicherweise hierdurch verstärktes atherogenes Risiko diskutiert(37,44). Unter einer kombinierten Behandlung mit Sulfonylharnstoffen und Insulin gelingt es oftmals, die Menge des injizierten Insulins deutlich niedriger zu halten (3,4,15). Dies eröffnet außerdem die Möglichkeit, bei Sekundärversagen oraler Antidiabetika eine Insulininjektion einzusparen. Da also der "Insulinbedarf" im Zentrum von Überlegungen zu neuen

therapeutischen Ansätzen steht, ist es notwendig, hier näher zu differenzieren.

Die Unterscheidung in Patientengruppen, die ein- oder zweimal täglich Insulin benötigen, stellt ein klinisches Kriterium dar, das neben der Insulindosis auch von den Therapiezielen und Erfahrung des behandelnden Arztes abhängt. Dennoch erlaubt diese Differenzierung bereits gewisse Aufschlüsse, wenn sie zu ähnlichen metabolischen Resultaten führt. Etwa 55 % der Patienten waren bei Sekundäversagen einer Therapie mit Glibenclamid auf eine Insulininjektion mit einem mittleren Insulinbedarf von 26 E / Tag gut einstellbar (Abb.5, Tab.8). Patienten mit zwei Insulininjektionen benötigten fast 20 E Insulin mehr (Tab. 9). In nahezu allen Fällen wurde nach Absetzen von Glibenclamid sofort ein Intermediärinsulin eingesetzt. Durch die Diabeteseseinstellung am Ende der stationären Behandlung ist die therapeutisch notwendige Insulinmenge nicht erklärbar, da sich die mittleren Blutglucosewerte der beiden Gruppen in den letzten Tagen der stationären Behandlung nicht signifikant unterscheiden (Tab. 8, 9). Betrachtet man die entsprechenden Festdaten, so ergeben sich auch hier bei den untersuchten Parametern keine wesentlichen Unterschiede (Tab. 5). Insbesondere findet sich bei beiden Patientengruppen in der Dauer des manifesten Diabetes, die sicherlich für das Eintreten des Sekundärversagens eine wesentliche Rolle spielt (19,26) , praktisch kein Unterschied.

Aufgrund klinischer Erfahrung kommt dem Körpergewicht, gerade bei den hier untersuchten älteren Diabetikern mit einer längeren Diabetesdauer, bei der Frage der Einstellbarkeit und der dabei notwendigen Insulinmenge eine wesentliche Bedeutung zu. Betrachtet man nun die Beziehungen dieser Parameter zum Körpergewicht, so zeigt sich in allen Gewichtsklassen die nahezu gleiche metabolische Ausgangslage (Tab. 17 - 21). Die pathobiochemischen Ursachen des zu einem bestimmten Zeitpunkt einsetzenden Sekundärversagens einer Therapie mit oralen Antidiabetika und Diät sind letztlich unbekannt (35). Offenbar kommt es jedoch bei diesem Diabetestyp bei zunächst im Vordergrund stehender peripherer Insulinresistenz zu einer allmählichen "Überforderung" der körpereigenen Insulin-

sekretion, wovon vor allem adipöse Patienten mit einer bereits auch ohne Störung der Kohlenhydrattoleranz möglichen Hyperinsulinämie betroffen werden. In der Gruppe der Idealgewichtigen (durchschnittliches Lebensalter 69.6 Jahre) war die Dauer des manifesten Diabetes mit etwa 11 Jahren am längsten, bei den stark Übergewichtigen (Lebensalter 66.0 Jahre) am kürzesten (8.9 Jahre) (Tab. 16). Nach Umstellung auf Insulin erfolgte der bereits beschriebene prompte Abfall der Blutglucosewerte, wobei hier signifikante gewichtsabhängige Unterschiede in den Therapieverläufen nicht nachweisbar waren (Tab. 17 - 21). Bei der täglich notwendigen Insulinmenge ist ebenfalls in Abhängigkeit von zunehmenden Körpergewicht nur ein leichter Trend nach oben erkennbar.

Bei der Gesamtgruppe war bei einer Diabetesdiät mit 1400 - 1500 kcal eine Gewichtsreduktion von durchschnittlich 0.86 % entsprechend 1.3 kg während des stationären Aufenthaltes feststellbar (Tab. 1) (Glibenclamidgruppe: 1.2 % entsprechend 1.6 kg). Bei Aufspaltung der Glibenclamidpatienten in verschiedene Gewichtsklassen zeigte sich mit ansteigendem Übergewicht auch eine Zunahme der Gewichtsreduktion; bei 110 - 120 % Übergewicht kam es unter einer Diabetesdiät von 1400 kcal zu einer Reduktion von 1.0 % entsprechend 1.4 kg während einer stationären Behandlungsdauer von 12 Tagen. Bei Patienten mit 121 - 130 % Übergewicht wurden unter 1300 kcal/Tag 1.1 % entsprechend 1.5 kg abgenommen, bei 131 - 140 % Übergewicht wurde bei 1200 kcal-Diät 3.2 % entsprechend 1.9 kg und bei den stark Übergewichtigen (> 140 %) unter 1100 kcal 4.1 % entsprechend 2.5 kg während des stationären Aufenthaltes reduziert (Tab. 16).

Eine bessere Trennung der Patienten mit Sekundärversagen ermöglichen im Hinblick auf die später zur Einstellung notwendige Insulinmenge die Triglyzeridkonzentrationen bei stationärer Aufnahme (Tab. 40). Hier zeigt sich neben der Abhängigkeit vom Körpergewicht mit ansteigenden Triglyzeridkonzentrationen ein zunehmender Insulinbedarf. Bei Vergleich der Gruppe mit Normalwerten gegenüber der mit Triglyzeriden über 400 mg/dl ist der Unterschied signifikant ($p < 0.05$). Für alle Gruppen gilt, daß das anfängliche Körpergewicht und die Gewichtsänderung während des stationären Aufenthaltes im Hinblick auf die Serumlipidkonzentrationen und den Insu-

linbedarf bei Entlassung keine deutlichen Unterschiede zeigen (5). Eine Auftrennung unter Berücksichtigung der Diabetesdauer in Fünf-Jahres-Intervallen bei allen untersuchten Parametern keine entsprechenden unterschiedlichen Trends (Tab. 27 - 31).

Bei etwa 30 % der Patienten war eine Mikroangiopathie bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 12.5 (Glibenclamidgruppe 12.4) Jahren nachweisbar. Die übrigen Patienten wiesen bei einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 9.6 (Glibenclamidgruppe 9.5) Jahren keine Angiopathie auf. Es handelte sich bei den meisten Patienten um eine sogenannte Hintergrundsretinopathie (background retinopathy). Eine weitere Differenzierung nach einzelnen Retinopathiestadien wurde nicht vorgenommen. Beim Vergleich der beiden Gruppen mit und ohne Retinopathie (Tab. 32 - 36) zeigten sich sowohl bei den Grunddaten wie auch bei den Therapieverläufen keine signifikanten Unterschiede. Lediglich die Diabetesdauer war - wie zu erwarten - bei den Patienten mit Retinopathie signifikant im Vergleich zu den Patienten ohne Retinopathie erhöht.

Da offenbar die bisher durchgeführte Aufschlüsselung nach den Ausgangsdaten keine sichere Beurteilung im Hinblick auf die später zur Diabeteseinstellung nötige Insulindosis erlaubt, wurden weitere statistische Analysen vorgenommen (Tab. 37, 38). Entsprechend dem früher gezeigten unterschiedlichen Insulinbedarf (Abb. 2) wurde etwa der Median der Stichprobe als Trennkriterium gewählt und unter Berücksichtigung der Grunddaten als Variable, Varianzanalysen durchgeführt (Tab. 37). Es wird dabei deutlich, daß von den Kenngrößen bei stationärer Aufnahme die initiale Stoffwechsellage - also die Blutglucosewerte und die Harnglucoseausscheidung sowie die Konzentration der Serumtriglyzeride - offenbar die entscheidenden Determinanten für den späteren Insulinbedarf darstellen. Überraschend ist, daß das absolute Körpergewicht sowie die Gewichtsänderung während des etwa zwei-wöchentlichen stationären Aufenthaltes in den Hintergrund tritt. Dieses Resultat bleibt auch nach Auspartialisierung des Lebensalters und der Blutglucosekonzentrationen bei Behandlungsbeginn bestehen (Tab. 38). Dasselbe

Ergebnis zeigt sich, wenn man die anderen, nicht signifikanten Einflußgrößen - also Körpergewicht, Serumcholesterin, Diabetesdauer und Gewichtsänderung - als Gruppe zusammenfaßt und in einer Multivarianzanalyse untersucht. Hier ist der Test auf Trennung der beiden Kollektive mit einer täglichen Insulindosis unter 30 E bzw. darüber nicht signifikant ($F = 0.169$). Bei den in Tabelle 38 verglichenen mit hohen oder niedrigen Insulindosen therapierten Gruppen ergeben sich die in Tabelle 37 angegebenen Mittelwerte bei stationärer Aufnahme. Wichtig ist außerdem, daß Patienten mit niedrigem Insulinbedarf bei Entlassung nicht besser oder schlechter eingestellt waren als Patienten, die eine hohe Insulindosis benötigten und daß beide Gruppen während des stationären Aufenthaltes nur geringfügig (etwa 1.5 kg) an Gewicht abgenommen haben (Tab. 37).

Es ist schließlich noch die Frage zu beantworten, ob Patienten, die gut eingestellt die Klinik verließen, im Vergleich zu schlecht eingestellten Patienten initial eine schlechtere Stoffwechselsituation aufwiesen oder bei Entlassung unterschiedliche Insulinmengen erhielten. Teilt man das Kollektiv von 353 Patienten mit Sekundärversagen auf Glibenclamid entsprechend den Blutglucosekonzentrationen bei Entlassung in Gruppen mit hohen bzw. niedrigen Blutglucosewerten auf (Blutglucose morgens 1 h pp. < 180 bzw. > 180 mg/dl und Blutglucose mittags < 160 bzw. > 160 mg/dl), so sind die bei Entlassung injizierten Insulinmengen nicht signifikant unterschiedlich. Auch bezüglich der initialen Stoffwechselsituation vor Umstellung auf Insulin (Blutglucose morgens und mittags, jeweils 1 h pp., Serumtriglyzeride) unterscheiden sich die Gruppen mit niedrigen bzw. hohen Blutglucosewerten bei Entlassung nicht. Für die Qualität der Diabeteseinstellung spielt also bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv die absolute Insulinmenge bei Entlassung offenbar keine Rolle (Tab. 39).

Die Ergebnisse dieser Untersuchung zeigen also, daß der Schweregrad der metabolischen Dekompensation, gemessen an den Blutglucosekonzentrationen und Triglyzeridkonzentrationen im Serum, die

entscheidenden Faktoren für die später zur Dauerbehandlung notwendige Insulinmenge darstellt. Demgegenüber ermöglichen andere Kenngrößen wie z.B. Lebensalter, Diabetesdauer, Körpergewicht, Gewichtsänderung während der stationären Behandlung und Serumcholesterin keinen sicheren prognostischen Hinweis für die später zur Diabeseinstellung definitiv notwendige Insulindosis. Neuere Untersuchungen bestätigen, daß gerade den häufig beim Typ-II-Diabetes erhöhten Triglyzeriden (1) für die Insulinempfindlichkeit der Gewebe eine wesentliche Bedeutung zukommt (14,43,47). Es erscheint daher vorteilhaft, bei Verschlechterung der Stoffwechsellage möglichst frühzeitig an eine Umstellung auf Insulin zu denken. Vielleicht sind hier die Chancen einer guten Diabeteskontrolle mit einer geringen Insulinmenge - auch im Hinblick auf mögliche schädliche Wirkungen einer Hyperinsulinämie auf das Gefäßsystem (44) - mit einer Kombinationstherapie von Insulin und oralen Antidiabetika am besten.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Da bisher nur wenige Ergebnisse über das Spät- oder Sekundärversagen einer Behandlung mit oralen Antidiabetika und Diät vorliegen, war es Ziel dieser Studie, dieses Phänomen an einer großen Gruppe von Typ-II-Diabetikern näher zu untersuchen. Zu diesem Zwecke wurden die Daten von 544 Patienten ausgewertet, die innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von mehr als drei Jahren von einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen auf Insulin umgestellt worden waren.

Die Patienten ($n = 544$) wurden nach Vortherapie (z.B. Glibenclamidvortherapie $n = 353$), Körpergewicht (z.B. 110 - 120 %, 121 - 130 % des Idealgewichtes), Diabetesdauer (z.B. 0 - 5 Jahre, 6 - 10 Jahre), Anzahl der benötigten Insulininjektionen (eine bzw. zwei Insulininjektionen pro Tag) und einer eventuell bestehenden Retinopathie in Gruppen aufgeteilt. Von diesen einzelnen Gruppen wurden Grunddaten wie Alter, Geschlecht, Übergewicht, Diabetesdauer, Retinopathie, stationäre Behandlungsdauer, durchschnittliche Behandlungsdauer mit Insulin, Diabetesdiät, Triglyzerid- und Cholesterinkonzentration im Serum, Harnsäure im Serum und die Leberenzyme SGPT und γ -GT erfaßt.

Beurteilt wurden außerdem der Verlauf der Blutglucosekonzentration, die Glucoseausscheidung im Harn, die Gewichtsänderung während des stationären Aufenthaltes sowie der Insulinbedarf bei Umstellung auf Insulin während der ersten fünf Behandlungstage mit Insulin und während der letzten drei Tage vor Entlassung. Bei allen Gruppen zeigte sich nach Beginn der Insulinzufuhr das rasche Absinken der Blutglucosekonzentrationen während der ersten Therapietage und die stabilisierte, deutlich gebesserte Stoffwechsellage vor Entlassung (mittlere postprandiale Blutglucosewerte bei Aufnahme: 290 mg/dl, bei Entlassung: 180 mg/dl). Dies wird auch aus der Beurteilung der Harnglucose deutlich (Absinken von anfänglich 19 g im 24-Stunden-Sammelharn auf 2 g vor Entlassung). Die durchschnittlich benötigte Insulindosis lag bei allen Patienten bei 30.3 ± 1.2 E ($\bar{x} \pm \text{SEM}$). Etwa jeder zweite Patient mit Sekundärversagen kam mit

einer täglichen Insulininjektion (49 % des Gesamtkollektivs, 55 % der Glibenclamidpatienten) und einer Insulinmenge von weniger als 30 E aus (Gesamtkollektiv: 27 ± 0.5 E, Glibenclamidgruppe: 26 ± 0.6 E). Die anderen Patienten benötigten zwei Insulininjektionen pro Tag und eine mittlere Insulinmenge von 47 ± 1.0 E (Gesamgruppe) bzw. 44 ± 1.2 E (Glibenclamidgruppe). Die mittlere stationäre Behandlungsdauer betrug 16 ± 0.3 Tage. Die mittlere Diabetesdauer aller Patienten lag bei 10.5 ± 0.2 (Glibenclamidgruppe: 10.2 ± 0.3) Jahren. Bei stationärer Aufnahme bestand ein mäßiges Übergewicht (Gesamtgruppe 119 ± 0.9 %, Glibenclamidgruppe 121 ± 1.0 % des Idealgewichtes). Die Aufspaltung in verschiedene Gewichtsklassen zeigte bei den Übergewichtigen Patienten (z.B. 131 - 140 % des Idealgewichtes und >140 % des Idealgewichtes) bei einer Diabetesdiät von durchschnittlich 1100 bis 1200 kcal/Tag während des stationären Aufenthaltes nur eine relativ geringe Gewichtsreduktion von etwa 1.5 bis 2 kg (3 - 4 Relativprozent bezogen auf das Idealgewicht). Es zeigte sich, daß bei deutlich Übergewichtigen (mehr als 140 % des Idealgewichtes) der Zeitraum vor dem Sekundärversagen kürzer war als bei den nahezu Idealgewichtigen (8.9 ± 0.7 Jahre gegenüber 11.2 ± 0.6 Jahre). Außerdem waren bei den Übergewichtigen (ab 130 % des Idealgewichtes) die anfänglichen Triglyzeridkonzentrationen fast doppelt so hoch wie bei den Idealgewichtigen (Glibenclamidgruppe: 427 ± 56.4 mg/dl gegenüber 221 ± 17.2 mg/dl). Eine Retinopathie war ophthalmoskopisch bei 29 % der Patienten nachweisbar. Mit Ausnahme einer signifikant längeren Diabetesdauer zeigten Grunddaten und Therapieverläufe von Patienten mit bzw. ohne Retinopathie keine signifikanten Unterschiede.

Um einen Rückschluß auf die später zur Diabeteseinstellung nötige Insulindosis zu erhalten, wurde das Patientenkollektiv entsprechend dem Insulinbedarf (≤ 30 E bzw. >30 E) in zwei Gruppen aufgeteilt und unter Berücksichtigung der Grunddaten Varianzanalysen durchgeführt. Daraus ergab sich, daß der Schweregrad der metabolischen Dekompensation, gemessen an den Blutglucose- und den Triglyzeridkonzentrationen im Serum, den entscheidenden Fak-

tor für die später zu einer Dauerbehandlung notwendige Insulinmenge darstellt. Demgegenüber ermöglichen andere Kenngrößen wie zum Beispiel Körpergewicht, Diabetesdauer, Serumcholesterin, Serumharnsäure und Lebensalter keinen sicheren prognostischen Hinweis für die später zur Diabeteseinstellung nötige Insulindosis. Dasselbe Ergebnis zeigt sich, wenn man nicht signifikante Einflußgrößen wie Körpergewicht, Serumcholesterin, Diabetesdauer und Gewichtsänderung als Gruppe zusammenfaßt und in einer Multivarianzanalyse untersucht. Es zeigte sich außerdem, daß auch aufgrund der Diabeteseinstellung bei Entlassung keine Rückschlüsse auf die initiale Stoffwechselsituation, die Grunddaten und den Insulinbedarf gemacht werden können.

Die Ergebnisse der Studie weisen darauf hin, daß bei einer Verschlechterung der Stoffwechsellage möglichst frühzeitig an eine Umstellung auf eine andere Therapieform (z.B. Insulin und Diät oder Kombinationsbehandlung mit Insulin und einem Sulfonylharnstoff) zu denken ist. Dies hilft dann die Hyperinsulinämie als einen möglichen zusätzlichen Risikofaktor der Arteriosklerose und als mitverantwortlichen Faktor einer weiteren Gewichtszunahme zu vermindern.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Abrams, J., H. Ginsberg, S. Grundy:
Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in non-ketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 31, 903 (1982)
2. Angeli, I.: Zur Entwicklung der Sulfonylharnstoff-Spätresistenz. *Med. Klin.* 65 (1970)
3. Bachmann, W., C. Sieger, M. Haslbeck, N. Lotz:
Combination of insulin and glibenclamide in the treatment of adult-onset diabetes (type 2). *Diabetologia* 21, 245 (1981)
4. Bachmann, W.: Insulin plus Sulfonylharnstoff - eine (un)mögliche Kombination? *Dtsch. Med. Wschr.* 107, 163 (1982)
5. Baldermann, H.: Untersuchungen zum Verhalten des Fettstoffwechsels bei Insulin-behandelten Typ-II-Diabetikern nach Sekundärversagen einer Sulfonylharnstofftherapie. Dissertation, München 1985
6. Banauch, D., W. Brummer, W. Ebeling, H. Metz, H. Rindfrey, H. Lang, K. Leybold, W. Rich: Eine Glucose-Dehydrogenase für die Glucosebestimmung in Körperflüssigkeiten. *Z. Klin. Chemie und Klin. Biochemie*, 13, 101 (1975)
7. Beyer, J., W. Ewald, W. Kunkel, E. Wolf, K. Schöffling:
Fortschritte der Diabetestherapie durch Behandlung mit Glibenclamid. *Dtsch. Med. Wschr.* 17, 728 (1971)
8. Beyer, J.: Die Diabetestherapie mit oralen Antidiabetika. *Kliniker* 6, 926 (1977)
9. Brocke, W.: Umstellung von oralen Antidiabetika auf Insulin. Dissertation, München 1978
10. Colman, P.G., L. Harrison, B. Tait.: Insulin secretion and immuno-genetic markers in diabetics with "secondary failure" of oral hypoglycemic agents. *Aust. New Zealand J. Med.* 15/2, 209, (1985)
11. Eggstein, M., F.H. Kreutz: Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe. *Klin. Wschr.*, 44, 262 (1966)
12. Feinglos, M., H. Lebovitz: Sulfonylurea treatment of insulin-independent diabetes mellitus. *Metabolism* 29, 488 (1980)

13. Förster, H.: Zur Frage der Behandlung mit oralen Antidiabetika. Pharmazeut. Ztg., Jahrgang Nr. 41, 88 (1979)
14. Goldberg, R.: Lipid disorders in diabetes. Diabetes Care 4, 561 (1981)
15. Hamelbeck, H., W. Klein, M. Zoltobrocki, K. Schöffling: Glibenclamid-Insulin-Kombinationsbehandlung beim Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie. Dtsch. Med. Wschr. 107, 1581 (1982)
16. Haslbeck, M.: Übergewicht: Gesundheitliche Folgen und praktische Konsequenzen. Aktuelle Ernährung 7, Thieme Stuttgart, 49 (1982)
17. Haslbeck, M., H. Mehnert: Neuere Gesichtspunkte der Therapie mit oralen Antidiabetika. Wiener Med. Wschr. 1979
18. Haslbeck, M.: Antidiabetika: Klinik und Therapie sowie Nebenwirkungen. Kuermuerle und Gossens, Hsg., Thieme Stuttgart, 234, (1984)
19. Haslbeck, M.: Orale Diabetestherapie: Wann, womit, wie lange? Med. Welt 31, 911 (1980)
20. Hasselblatt, H.: Orale Diabetestherapie. Z. Allg. Med. 58, Hippokrates Vlg. Stuttgart, 1384 (1982)
21. Haupt, E., F. Laube, H. Loy, K. Schöffling: Neue Untersuchungen zum Spätversagen der Therapie mit Blutglucose-senkenden Sulfonamidderivaten Med. Klin. 72, 1529 (1977)
22. Haupt, E.: Orale Antidiabetika: Erst abnehmen, sonst versagen sie. Med. Tribune 41, 518 (1983)
23. Haller, H., S.E. Strauzenberg: Orale Diabetestherapie. Edition Leipzig (1966)
24. Jahnke, K., H.D. Miss, H. Drost: Kriterien und Bewertung der Diabeteseinstellung. Dtsch. Med. Wschr. 99, 870 (1974)
25. Klein, W.: Abgrenzung der oralen Diabetestherapie zur Behandlung mit Insulin. Berliner Ärzteblatt 19, 1058 (1982)
26. Krall, L., V. Chabot: Oral hypoglycemic agent update. Med. Clin. North Amer. 62, 681 (1978)
27. Kreyszig, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendung. Vlg. Vandenhoeck Rupprecht, Göttingen, 3. Nachdruck (1970)
28. Lyons, T.J., L. Kennedy, A. Atkinson, et al.: Predicting the need for insulin therapy in late onset diabetes mellitus. Diabetic Med. 2, 105 (1984)

29. Mehnert, H.: Einführung: Diabetes mellitus.
9. Bad Mergentheimer Stoffwechselftagung. Hsg. W. Brecker,
Thieme Stuttgart, 171 (1977)
30. Mehnert, H., K. Schöffling: Diabetologie in Klinik und
Praxis. Thieme Stuttgart 1984
31. Nie, N., C. Mull, J. Jenkins, D. Steinbrenner, D. Bent:
SPSS-statistical package for the social sciences.
McGraw-Hill Book Comp. (2. Ed.) (1975)
32. Peacock, I., R. Tattersall: The difficult choice of treatment
for poorly controlled maturity onset of diabetes: Tablets or
insulin? Br. Med. J. 39, 288 (1984)
33. Petzold, R.: Sulfonylharnstoffe in der Diabetestherapie.
Internist. Welt 2 (1981)
34. Podolsky, S., L. Krall, R. Bradley: Treatment of diabetes
with oral hypoglycemic agents. Clinical Diabetes, S. Podolsky
(Ed.), Appleton-Century-Crofts / New York, 131 (1980)
35. Santen, R., P. Willis, S. Fajans: Atherosclerosis in diabetes
mellitus. Arch. intern. Med. 130, 833 (1972)
36. Schmidt, F.: Die enzymatische Bestimmung von Glucose und
Fructose. Klin. Wschr. 39, 1244 (1961)
37. Schöffling, K.: Möglichkeiten und Risiken der Behandlung
der Zuckerkranken mit oralen Antidiabetika.
Therapiewoche 29, 5024 (1971)
38. Schöffling, K.: Orale Diabetestherapie.
Akt. Endokrin. Stoffw. 1,3 (1980)
39. Selz, B., U. Nyffenegger, H. Bürgi: Wann sollen stabile
Altersdiabetiker auf Insulin umgestellt werden?
Schweiz. Med. Wschr. 110, 1534 (1980)
40. Siedel, J., H. Schlumberger, S. Klose, J. Ziegenhorn, A. Wah-
lefeld: Improved reagent for enzymatic determination of
serum cholesterol. J. Clin. Chemie u. Biochemie 19, 838 (1981)
41. Stäler, F. et al.: Eine praxisgerechte Cholesterinbestimmung.
Med. Lab. 30, 29 (1977)
42. Standl, E.: Orale Antidiabetika: Gefahr für die Gefäße ?
Med. Tribune 141 (1983)
43. Steiner, G., S. Morita, M. Vranic: Resistance to insulin but
not to glucagon in lean human hypertriglyceridemics.
Diabetes 29, 899 (1980)

44. Stout, R.: Diabetes and atherosclerosis - the role of insulin.
Diabetologia 16, 141 (1979)
45. Seyfarth, H.: Klinische Erfahrungen mit dem Sekundärversagen oraler Antidiabetika bei der Behandlung des Diabetes mellitus vom Maturity-onset-Typ. *Dt. Gesundheitswesen* 36, 815 (1981)
46. Straumann, M., O. Staffelbach, G. Sonnenberg, U. Koller, H. Berger: Vor- und Nachteile der Insulintherapie bei älteren Diabetikern mit asymptomatischer Hyperglykämie.
Schweiz. Med. Wschr. 109, 1816 (1979)
47. Tobey, T., M. Greenfield, T. Kraemer, G. Reaven: Relationships between insulin resistance, insulin secretion, very low density lipoprotein kinetics and plasma triglyceride levels in normotriglyceridemic man. *Metabolism* 30, 165 (1981)
48. Traumann, K., W. Hösl, E. Grom, G. Wittemann: Kombination von Insulin und Sulfonylharnstoffen bei der Therapie des Diabetes mellitus vom Erwachsenen-Typ.
Dtsch. Med. Wschr. 107, 180 (1982)
49. Trinder, P.: Determination of glucose in blood using glucose-oxidase with an alternative oxygen acceptor.
Amer. clin. Biochem. 6, 24 (1969)
50. Turner, R.: Prospective study of therapies of maturity-onset diabetes. *Diabetologia* 19, 564 (1980)
51. WHO Export Committee on Diabetes mellitus. WHO Technical Report Series, 646 (1980)
52. WHO: Diabetes mellitus technical Report, Report of a WHO-Study-Group, Technical Report, 727, World Health Organisation, Geneva 1985
53. Wittmann, P.: Untersuchungen zum extrapankeatischen Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe. Dissertation, München 1974

Herrn Prof. Dr. med. M. Haslbeck danke ich für die
Oberlassung des Themas und die stets freundliche
Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

LEBENS LAUF

Name:	Anna Luise Habberger
Geburtsdatum:	17. September 1952
Geburtsort:	Asbach, Lk. Mühldorf/Inn
1958 - 1962	Besuch der Volksschule in Schloßberg, Lk. Rosenheim
1962 - 1971	Besuch des Ignaz-Günter-Gym- nasiums in Rosenheim, Abschluß Reifeprüfung
WS 1971/72 - WS 1976/77	Studium der Fächer Biologie und Chemie für das Lehramt an Gymna- sien an der Universität München, Abschluß Wissenschaftliche Staats- prüfung
SS 1977 - WS 1982/83	Studium der Medizin an der Universität München: Physikum Herbst 1978 1. Staatsexamen Frühjahr 1980 2. Staatsexamen Frühjahr 1982 3. Staatsexamen Frühjahr 1983
1.10.1983 - 31.1.1985	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Tumornachsorgeklinik Bad Trissl in Oberaudorf/Inn
Seit 1.2.1985	Tätigkeit als Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Wertingen, Lk. Dillingen/Donau

